



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

DISPOSICIÓN Nº 3 8 6 4

BUENOS AIRES 19 MAY 2015

VISTO, el expediente nº 1-47-3110-26/14-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e I. (DIVISIÓN DIAGNÓSTICA) solicita autorización para la venta a laboratorios de análisis clínicos del Producto para diagnóstico de uso "in Vitro" denominado VALP2-ONLINE TDM VALPROIC ACID/ ENSAYO DISEÑADO PARA LA DETERMINACIÓN CUANTITATIVA DE ÁCIDO VALPROICO EN SUERO Y PLASMA HUMANOS EN LOS SISTEMAS ROCHE/ HITACHI COBAS C 701/702.

Que a fs. 83 consta el informe técnico producido por el Servicio de Productos para Diagnóstico que establece que el producto reúne las condiciones de aptitud requeridas para su autorización.

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

Que se ha dado cumplimiento a los términos que establecen la Ley 16.463, Resolución Ministerial Nº 145/98 y Disposición ANMAT Nº 2674/99.

Que la presente se dicta en virtud de las facultades conferidas por el Artículo 8º inciso 11) del Decreto Nº 1490/92 y 1886/14.



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

DISPOSICIÓN Nº 3864

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

D I S P O N E:

ARTICULO 1º.- Autorízase la venta a laboratorios de análisis clínicos del Producto para diagnóstico de uso "in Vitro" denominado VALP2-ONLINE TDM VALPROIC ACID/ ENSAYO DISEÑADO PARA LA DETERMINACIÓN CUANTITATIVA DE ÁCIDO VALPROICO EN SUERO Y PLASMA HUMANOS EN LOS SISTEMAS ROCHE/ HITACHI COBAS C 701/702 que será elaborado por ROCHE DIAGNOSTICS GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim (ALEMANIA) e importado por PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e I. (DIVISIÓN DIAGNÓSTICA) a expendirse en envases con (Nº de catálogo: 5888549) un CASSETTE PARA 200 DETERMINACIONES, conteniendo: R1 (Anticuerpo monoclonal anti-ácido valproico) y R3 (Ácido valproico marcado con G6PDH); cuya composición se detalla a fojas 27 con un período de vida útil de 18 (DIECIOCHO) meses desde la fecha de elaboración, conservándose entre 2 y 8°C.

ARTICULO 2º.- Acéptense los rótulos y manual de instrucciones obrantes a fojas 42 a 64, desglosándose las fojas 48 a 49 y 61 a 64 debiendo constar en los mismos que la fecha de vencimiento es la declarada por el elaborador impreso en los rótulos de cada partida.

ARTICULO 3º.- Extiéndase el Certificado correspondiente.



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

DISPOSICIÓN N° 3864

ARTICULO 4º.- LA ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA, se reserva el derecho de reexaminar los métodos de control, estabilidad y elaboración cuando las circunstancias así lo determinen.

ARTICULO 5º.- Regístrese; gírese a Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos, por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágasele entrega de la copia autenticada de la presente Disposición junto con la copia de los proyectos de rótulos, manual de instrucciones y el Certificado correspondiente. Cumplido, archívese.-

Expediente nº: 1-47-3110-26/14-1.-

DISPOSICIÓN N°:

av.

3864

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

3864
19 MAY 2015**PROYECTO DE RÓTULOS EXTERNOS:**

Nombre: VALP2 / ONLINE TDM Valproic Acid

Número de Catálogo: 5888549

Establecimiento elaborador:

Roche Diagnostics GmbH

Sandhofer Strasse 116;

68305 Mannheim, Alemania

Establecimiento importador:

Productos Roche S.A.Q. e I. (División Diagnóstica).

Av. Belgrano 2126; Don Torcuato, Pcia. de Buenos Aires

República Argentina

Director Técnico: Dr. Ernesto A. Espino - Farmacéutico

"Autorizado por la A.N.M.A.T."

Certificado N°:

Número de lote o partida:

Lote N° _____

Fecha de vencimiento:

Vencimiento: ____ / ____ / ____

Dr. ERNESTO A. ESPINO
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I.
DIVISIÓN DIAGNOSTICA
DIRECTOR TÉCNICO



Constitución del equipo e indicación de las unidades métricas de cada componente del producto:

Casete con cantidad suficiente de reactivo para 200 determinaciones.

R1 (posición B) Anticuerpo monoclonal anti-ácido valproico (de ratón), G6P, NAD y albúmina de suero bovino en un tampón.

R3 (posición C) Ácido valproico marcado con G6PDH de origen bacteriano y albúmina de suero bovino en un tampón.

Número de determinaciones posibles siguiendo la/s metodología/s propuestas: 200

Descripción de la finalidad de uso del producto:

“Ver instrucciones de uso”

“Para uso diagnóstico in vitro”

Descripción de las precauciones, de los cuidados especiales e instrucciones sobre los riesgos derivados del uso del producto y su descarte:

“Ver instrucciones de uso”

Indicación de las condiciones adecuadas de almacenamiento y transporte del producto:

Conservar entre 2-8°C.

Nota: Se trata de un casete plástico (con tres reservorios) que se presenta envuelto en una folia de polipropileno, por lo tanto solo trae rótulo externo.

Dr. ERNESTO A. ESPINO
PRODUCTOS ROCHE S.A. Q. e I.
DIVISIÓN DIAGNÓSTICA
DIRECTOR TÉCNICO

• Indica los sistemas **cobas c** adecuados para los reactivos**Información de pedido**

ONLINE TDM Valproic Acid

200 tests	Ref. 0588549 190	ID 03 6913 4
Preciset TDM I calibrators	Ref. 03375790 190	
CAL A-F	1 x 5 mL	Códigos 691-696
Diluent	1 x 10 mL	
TDM Control Set	Ref. 04521536 190	
Nivel I	2 x 5 mL	Código 310
Nivel II	2 x 5 mL	Código 311
Nivel III	2 x 5 mL	Código 312

Sistemas Roche/Hitachi **cobas c****cobas c 701/702****Español****Información del sistema****VALP2:** ACN 8207**Uso previsto**Test in vitro para la determinación cuantitativa de ácido valproico en suero y plasma en los sistemas Roche/Hitachi **cobas c****Características**

El ácido valproico (AVP; ácido 2-propilpentanoico; depakene) es un anticonvulsivo relativamente nuevo que se emplea principalmente en el tratamiento de convulsiones primarias y secundarias generalizadas, siendo también efectivo para tratar convulsiones de ausencia.^{1,2,3,4,5} Actúa con particular eficacia en los mioclonos⁶ y constituye el fármaco por excelencia en el tratamiento de la epilepsia fotosensible.² Si bien el AVP se emplea conjuntamente con otros fármacos antiepilépticos, estudios recientes han demostrado las ventajas de aplicar una monoterapia con AVP.^{7,8} Además, se dispone cada vez de mayores evidencias que testimonian la utilidad del AVP en el tratamiento de trastornos afectivos, especialmente en trastornos bipolares sin respuesta al litio.^{9,10} En concentraciones terapéuticas, más del 90 % del AVP en el torrente sanguíneo se encuentra ligado a proteínas plasmáticas, especialmente a la albúmina.¹¹ La capacidad de ligación se satura y, bajo altas concentraciones de AVP, la fracción libre del mismo aumenta.¹² Otros compuestos, tales como el ácido salicílico¹³ y los ácidos grasos libres¹⁴, pueden competir por la fijación del AVP a la albúmina. La concentración de AVP en el líquido cerebroespinal está correlacionada tanto con la concentración total como con la concentración libre del fármaco en plasma.¹⁵ El AVP se convierte a una mezcla compleja de metabolitos por β - y ω -oxidación y por conjugación.^{16,17} Algunos metabolitos presentan una actividad anticonvulsiva significativa,^{16,17,18} mientras que otros pueden causar algunos de los efectos secundarios tóxicos del fármaco.¹⁹ El AVP presenta la menor cantidad de efectos adversos de los agentes antiepilépticos de uso extendido.^{20,21} Los efectos secundarios más comunes son trastornos gastrointestinales tales como náuseas y vómitos. Se han registrado ciertos incidentes de temblores, coma o estupor, que han ocurrido frecuentemente con el empleo conjunto de fármacos antiepilépticos. En raros casos, la aparición de una insuficiencia hepática, un cuadro similar al síndrome de Reye, de pancreatitis o trombocitopenia ha demostrado estar más bien relacionada con reacciones individuales que con las concentraciones del fármaco.²⁰ La farmacocinética del AVP depende en gran medida de la forma y vía de administración del fármaco, mientras que el volumen de distribución, metabolismo y aclaramiento varía de individuo a individuo.^{13,14} Además, la coadministración de otros fármacos antiepilépticos puede afectar significativamente el metabolismo de AVP.²² Por lo tanto, el seguimiento de las concentraciones de ácido valproico es esencial durante el tratamiento a fin de proporcionar al médico un indicador fiable para ajustar la posología.

Principio del test

El test aplica una técnica inmunoenzimática homogénea utilizada en los análisis cuantitativos de ácido valproico (libre y ligado a proteínas) en suero y plasma humanos. En el test, el fármaco de la muestra y el fármaco marcado con la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH) compiten por ocupar los puntos de fijación del anticuerpo. La actividad de la enzima disminuye a medida que se va fijando al anticuerpo, lo cual

permite medir la concentración del fármaco en función de la actividad enzimática. La enzima activa convierte el nicotinamida-adenina-dinucleótido (NAD) oxidado a NADH, lo que produce un cambio de absorbancia que puede medirse espectrofotométricamente. La G6PDH sérica endógena no interfiere porque la coenzima se relaciona únicamente con la enzima bacteriana (*Leuconostoc mesenteroides*) empleada en el ensayo.

Reactivos - Soluciones de trabajo

- R1** Anticuerpo monoclonal anti-ácido valproico (de ratón), G6P, NAD y albúmina de suero bovino en un tampón
- R3** Ácido valproico marcado con G6PDH de origen bacteriano y albúmina de suero bovino en un tampón

R1 está en la posición B y R3 en la posición C.

Medidas de precaución y advertencias

Sólo para el uso diagnóstico in vitro.
Observar las medidas de precaución usuales para la manipulación de reactivos. Ficha de datos de seguridad a la disposición del usuario profesional que la solicite.
Eliminar los residuos según las normas locales vigentes.
El presente estuche contiene componentes que han sido clasificados por la directiva europea 1999/45/CE de la siguiente manera:

 Xi-Irritante

R 43 S 24 S 37 – Posibilidad de sensibilización en contacto con la piel.

Evítese el contacto con la piel. Úsense guantes adecuados.

Contacto telefónico internacional: +49 / -621-7590

EE.UU.: +1-800-428-2336

Preparación de los reactivos

El contenido está listo para el uso. Mezclar los reactivos invirtiendo suavemente varias veces antes de colocarlos en el analizador.

Conservación y estabilidad

Sin abrir, a 2-8 °C:

Véase la fecha de caducidad impresa en la etiqueta del estuche **cobas c** pack

En uso y refrigerado en el analizador: 8 semanas

En el gestor de reactivos: 24 horas

No congelar.**Obtención y preparación de las muestras**

Emplear únicamente tubos o recipientes adecuados para recoger y preparar las muestras.

Sólo se han analizado y encontrado aptos los siguientes tipos de muestra:

Suero sin hemolizar: Recoger las muestras de suero en tubos estándar.

Plasma sin hemolizar: heparina de sodio o litio, EDTA bi o tripotásico.

Estabilidad:²³ 2 días, muestras tapadas, a 15-25 °C

7 días, muestras tapadas, a 2-8 °C

3 meses, muestras tapadas, a -20 °C

Los tipos de muestra aquí indicados fueron analizados con tubos de recogida de muestras seleccionados, comercializados en el momento de efectuar el análisis, lo cual significa que no fueron analizados todos los tubos de todos los fabricantes. Los sistemas de recogida de muestras de diversos fabricantes pueden contener diferentes materiales que, en

VALP2

Valproic Acid

ciertos casos, pueden llegar a afectar los resultados de los análisis. Si las muestras se procesan en tubos primarios (sistemas de recogida de muestras), seguir las instrucciones del fabricante de los tubos. Centrifugar las muestras que contienen precipitado antes de efectuar el test. Evitar la formación de espuma en las muestras. No congelar y descongelar las muestras repetidas veces. Invertir las muestras descongeladas varias veces antes de analizar.

Las muestras destinadas al análisis de ácido valproico deben extraerse inmediatamente antes de suministrar la dosis, preferiblemente en ayunas. Se recomienda efectuar controles más frecuentes si la administración de ácido valproico va acompañada del suministro o la supresión de otros fármacos antiépilépticos.²

Material suministrado

Consultar la sección "Reactivos - Soluciones de trabajo" en cuanto a los reactivos suministrados.

Material requerido adicionalmente (no suministrado)

Consulte la sección "Información de pedido".

Equipo usual de laboratorio

Realización del test

Para garantizar el funcionamiento óptimo del test, observe las instrucciones de la presente metódica referentes al analizador empleado. Consultar el manual del operador apropiado para obtener las instrucciones de ensayo específicas del analizador.

Roche no se responsabiliza del funcionamiento de las aplicaciones no validadas por la empresa. En su caso, el usuario se hace cargo de su definición.

Aplicación para suero y plasma

Para la presente aplicación, desactive la opción "Repet. Automática" bajo el menú "Utilidades", "Aplicación", "Rango".

Definición del test en los analizadores **cobas c** 701/702

Tipo de medición	Cinética A	
Tiempo de reacción/	10 / 21-25	
Puntos de medición		
Longitud de onda (sub/princ)	415/340 nm	
Dirección de reacción	Incremento	
Unidad	µg/mL (µmol/L)	
Pipeteo de reactivo	Diluyente (H ₂ O)	
R1	88 µL	-
R3	43 µL	-
Volúmenes de muestra	Muestra	Dilución de muestra
		<i>Muestra</i> <i>Diluyente (H₂O)</i>
Normal	2.0 µL	-
Disminuido	2.0 µL	-
Aumentado	2.0 µL	-

Calibración

Calibradores	S1-6: Preciset TDM I calibrators
Modo de calibración	RCM
Frecuencia de calibraciones	calibración a 6 puntos
	- con cada cambio de estuche de reactivos cobas c pack
	- si lo fuera necesario según los procedimientos de control de calidad.

Trazabilidad: El presente método fue estandarizado frente a estándares de referencia de la USP. Los calibradores están preparados con cantidades conocidas de ácido valproico en suero humano normal.

Control de calidad

Para el control de calidad, emplear los controles indicados en la sección "Información de pedido".

Adicionalmente pueden emplearse otros controles apropiados.

Adaptar los intervalos y límites de control a los requisitos individuales del laboratorio. Los resultados deben hallarse dentro de los límites definidos. Cada laboratorio debería establecer mediciones correctivas en caso de obtener valores fuera del intervalo definido.

Sírvase cumplir con las regulaciones gubernamentales y las normas locales de control de calidad pertinentes.

Cálculo

Los analizadores Roche/Hitachi **cobas c** calculan automáticamente la concentración de analito de cada muestra.

Factor de conversión:²⁴ µg/mL x 6.93 = µmol/L

Limitaciones del análisis - interferencias

Criterio: Recuperación dentro de ± 10 % del valor inicial con concentraciones de ácido valproico del aproximadamente 50 y 100 µg/mL (346.5 y 693 µmol/L).

Ictericia:²⁵ Sin interferencias significativas hasta un índice I de 30 para bilirrubina conjugada y sin conjugar (concentración de bilirrubina conjugada y sin conjugar: aprox. 30 mg/dL ó 513 µmol/L).

Hemólisis:²⁵ Sin interferencias significativas hasta un índice H de 500 (concentración de hemoglobina: aprox. 500 mg/dL ó 310 µmol/L).

Lipemia (Intralipid):²⁵ Sin interferencias significativas hasta el índice L de 500. La correlación entre el índice L (correspondiente a la turbidez) y la concentración de triglicéridos no es concluyente.

Criterio: Recuperación dentro de ± 10 % del valor inicial con concentraciones de ácido valproico de aproximadamente 50 µg/mL (346.5 µmol/L).

Sin interferencia significativa por triglicéridos hasta 1000 mg/dL (11.3 mmol/L).

Factores reumatoides: No se han observado interferencias por factores reumatoides hasta una concentración de 100 UI/mL.

Proteínas totales: Sin interferencia significativa por proteínas entre 2-12 g/dL.

Fármacos: No se han registrado interferencias con paneles de fármacos de uso común en concentraciones terapéuticas.^{26,27}

Para el diagnóstico, los resultados obtenidos con el test siempre deben evaluarse junto a la anamnesis del paciente, los exámenes clínicos y los resultados de otros análisis.

ACCIÓN REQUERIDA

Programa especial de lavado: Se requieren ciclos de lavado especial en caso de combinar ciertos tests en los sistemas Roche/Hitachi **cobas c**. Todos los pasos de lavado necesarios para evitar la contaminación por arrastre están disponibles a través de **cobas** link de modo que no se requiere la entrada manual de los datos. La lista de las contaminaciones por arrastre también puede encontrarse en la versión más actual de la metódica NaOHD/SMS/SmpCln1+2/SCCS. Para más detalles, sírvase consultar el manual del operador.

En caso de que sea necesario, implemente el lavado especial para evitar la contaminación por arrastre antes de comunicar los resultados del test.

Límites e intervalos

Intervalo de medición

2.8-150 µg/mL (19.4-1040 µmol/L)

Diluir manualmente de 1 + 1 las muestras con valores superiores al intervalo de medición empleando el diluyente Preciset TDM I (0 µg/mL) y repetir el análisis. Multiplicar el resultado por 2 para obtener el valor de la muestra.

Límites inferiores de medición

Límite del blanco (LdB) y límite de detección (LdD)

Límite del blanco (LdB) = 2.8 µg/mL (19.4 µmol/L)

Límite de detección (LdD) = 2.8 µg/mL (19.4 µmol/L)

Tanto el límite del blanco como el límite de detección fueron determinados cumpliendo con los requerimientos EP17-A del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI - Clinical and Laboratory Standards Institute).

El límite del blanco es el valor del percentil 95 obtenido a partir de n ≥ 60 mediciones de muestras libres de analito en numerosas series independientes. El límite del blanco corresponde a la concentración debajo de la cual se encuentran, con una probabilidad del 95 %, las muestras sin analito.

El límite de detección se determina basándose en el límite del blanco y en la desviación estándar de muestras de baja concentración.

El límite de detección corresponde a la menor concentración de analito detectable (valor superior al límite del blanco con una probabilidad del 95 %).

Los valores inferiores al límite de detección (< 2.8 µg/mL) no son marcados por el analizador.

Valores teóricos

Investigador	terapéuticos		tóxicos	
	µg/mL	µmol/L	µg/mL	µmol/L
Schobben y cols. ²⁸	50-100	346.5-693.0	—	—
Cloyd y Leppik ²⁹	50-100	346.5-693.0	> 100	> 693.0
Klotz y Schweizer ³⁰	40-90	277.2-623.7	—	—
Turnbull y cols. ³¹	50-100	346.5-693.0	> 100	> 693.0

Son numerosos los factores que pueden dificultar la interpretación de los niveles de AVP.³ Entre ellos cabe mencionar el intervalo temporal entre la administración del fármaco y la extracción de la muestra, el tipo de convulsiones tratadas, la concentración de albúmina, los factores que afectan la ligación del AVP a la albúmina, así como la presencia de otros fármacos antiepilépticos y de otros metabolitos farmacológicamente activos del AVP. Puede existir cierto grado de superposición entre los valores tóxicos y los no-tóxicos.^{29,31} Por eso, estos intervalos deben considerarse únicamente como valores guía y evaluarse junto a otros síntomas clínicos. No los tome en cuenta de forma aislada para ajustar el régimen de medicación. Cada laboratorio debería comprobar si los intervalos de referencia pueden aplicarse a su grupo de pacientes y, en caso necesario, establecer sus propios valores.

Datos específicos de funcionamiento del test³²

A continuación se indican los datos de funcionamiento representativos obtenidos con los analizadores Roche/Hitachi. Los resultados de cada laboratorio en particular pueden diferir de estos valores.

Precisión

La precisión se determinó empleando muestras humanas y controles según un protocolo interno con repetibilidad* (n = 21) y precisión intermedia** (3 alícuotas por serie, 1 serie por día, 10 días). Se obtuvieron los siguientes resultados:

Repetibilidad*	VM		DE		CV
	µg/mL	µmol/L	µg/mL	µmol/L	%
Control 1	30.3	210	1.5	10.4	4.8
Control 2	64.3	446	3.1	21.5	4.8
Control 3	106	735	4	27.7	4.1
HS A	3.15	21.8	0.81	5.61	25.6
HS B	71.5	495	2.6	18.0	3.6
HS D	135	936	5	34.7	3.4

Precisión intermedia**	VM		DE		CV
	µg/mL	µmol/L	µg/mL	µmol/L	%
Control 1	30.8	213	1.7	11.8	5.7
Control 2	72.4	502	3.8	26.3	5.2
Control 3	116	804	5	34.7	4.6
HS A	3.54	24.5	0.96	6.65	27.1
HS B	77.3	536	4.7	32.6	6.1
HS C	122	845	6	41.6	5.2

* repetibilidad = precisión intrasena

** precisión intermedia = precisión total / precisión interserie / precisión día a día

Comparación de métodos

Se han comparado los valores de ácido valproico en muestras de suero y plasma humanos obtenidos en un analizador Roche/Hitachi **cobas c 701** (y) con los obtenidos con el reactivo correspondiente en un analizador Roche/Hitachi **cobas c 501** (x).

Cantidad de muestras (n) = 60

Passing/Bablok³³

$$y = 1.058x - 2.64 \text{ µg/mL}$$

$$r = 0.924$$

Regresión lineal

$$y = 1.066x - 3.15 \text{ µg/mL}$$

$$r = 0.996$$

La concentración de las muestras se situó entre 5.50 y 138 µg/mL (38.1-956 µmol/L).

Especificidad analítica

Se analizó la reactividad cruzada de los siguientes compuestos:

Compuesto	Concentración analizada (µg/mL)	Reactividad cruzada (en %)
Ácido 2-propil-glutárico	400	1.6
Carbamacepina	1000	ND
Clonazepam	100	ND
Diazepam	100	ND
Etosuximida	1000	ND
Fenobarbital	750	ND
Fenitoína	1000	ND
Primidona	1000	ND
Ácido 2-n-propil 3-hidroxi-pentanoico	100	ND
Ácido <i>Rac-eritreo</i> -3-hidroxi-valproico)	100	ND
Ácido 2-n-propil 3-hidroxi-pentanoico	100	4.1
Ácido <i>Rac-treo</i> -3-hidroxi-valproico)	100	4.5
ácido 2-n-propil 4-hidroxi-pentanoico	100	ND
ácido 2-n-propil 5-hidroxi-pentanoico	50	ND
Ácido 2-propil 2-pentenoico	20	ND
Ácido 2-propil 4-pentenoico	10	35.5
Ácido 2-n-propil 3-oxopentanoico	100	ND
Ácido 2-propilsuccínico	500	ND

La reactividad cruzada se designó como "no detectable" (ND) si el valor obtenido fue inferior a la sensibilidad del ensayo.

Referencias bibliográficas

- Chadwick D. Comparison of monotherapy with valproate and other antiepileptic drugs in the treatment of seizure disorders. *Am J Med* 1988;84(suppl 1A):3-6.
- Wallace SJ. Use of ethosuximide and valproate in the treatment of epilepsy. *Neurol Clin* 1986;4:601-616.
- Rimmer EM, Richens A. An update on sodium valproate. *Pharmacotherapy* 1985;5:171-184.
- Gram L, Bentsen KD. Valproate: an updated review. *Acta Neurol Scand* 1985;72:129-139.
- Clancy RR. New anticonvulsants in pediatrics: Carbamazepine and valproate. *Curr Probl Pediatr* 1987;17:133-209.
- Dreifuss FE. Juvenile myoclonic epilepsy: characteristics of a primary generalized epilepsy. *Epilepsia* 1989;30(suppl 4):S1-S7.
- Wilder BJ, Rangel RJ. Review of valproate monotherapy in the treatment of generalized tonic-clonic seizures. *Am J Med* 1988;84(suppl 1A):7-13.
- Chadwick DW. Valproate monotherapy in the management of generalized and partial seizures. *Epilepsia* 1987;28(suppl 2):S12-S17.
- Post RM. Emerging perspectives on valproate in affective disorders. *J Clin Psychiatry* 1989;50(suppl):3-9.
- McElroy SL, Keck PE Jr, Pope HG Jr, et al. Valproate in psychiatric disorders: Literature review and clinical guidelines. *J Clin Psychiatry* 1989;50(suppl):23-29.
- Gugler R, Mueller G. Plasma protein binding of valproic acid in healthy subjects and in patients with renal disease. *Br J Clin Pharmacol* 1978;5:441-446.
- Gugler R, von Unruh GE. Clinical pharmacokinetics of valproic acid. *Clin Pharmacokinet* 1980;5:67-83.
- Miners JO. Drug interactions involving aspirin (acetylsalicylic acid) and salicylic acid. *Clin Pharmacokinet* 1989;17:327-344.
- Zaccara G, Messori A, Moroni F. Clinical pharmacokinetics of valproic acid. *Clin Pharmacokinet* 1988;15:367-389.
- Löscher W, Nau H, Siemes H. Penetration of valproate and its active metabolites into cerebrospinal fluid of children with epilepsy. *Epilepsia* 1988;29:311-316.
- Nau H, Löscher W. Valproic acid and metabolites: Pharmacological and toxicological studies. *Epilepsia* 1984;25(suppl 1):S14-S22.
- Löscher W. Anticonvulsant activity of metabolites of valproic acid. *Arch Int Pharmacodyn* 1981;249:158-163.

VALP2

Valproic Acid

18. Löscher W, Hönack D, Nolting B, et al. Trans-2-en- valproate: reevaluation of its anticonvulsant efficacy in standardized seizure models in mice, rats and dogs. *Epilepsy Res* 1991;9:195-210.
19. Kesterson JW, Granneman GR, Machinist JM. The hepatotoxicity of valproic acid and its metabolites in rats. I. Toxicologic, biochemical and histopathologic studies. *Hepatology* 1984;4:1143-1152.
20. Dreifuss FE, Langer DH. Side effects of valproate. *Am J Med* 1988;84(suppl 1A):34-41.
21. Schmidt D. Adverse effects of valproate. *Epilepsia* 1984;25(suppl 1):S44-S49.
22. Bourgeois BFD. Pharmacologic interactions between valproate and other drugs. *Am J Med* 1988;84(suppl 1A):29-33.
23. Guder W, Fonseca-Wollheim W, Heil O, et al. Maximum permissible transport and storage times for analysis of blood (serum, plasma), urine and cerebrospinal fluid. *DG Klinische Chemie Mitteilungen* 1995; 26:205-224.
24. Tietz NW. *Clinical Guide to Laboratory Tests*, 3rd ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co 1995:884.
25. Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. *Clin Chem* 1986;32:470-475.
26. Breuer J. Report on the Symposium "Drug effects in Clinical Chemistry Methods". *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996;34:385-386.
27. Sonntag O, Scholer A. Drug interference in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies. *Ann Clin Biochem* 2001;38:376-385.
28. Schobben F, van der Kleijn E, Gabreëls FJM. Pharmacokinetics of di-N-propylacetate in epileptic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1975;8:97-105.
29. Cloyd JC, Leppik IE. Valproic acid: therapeutic use and serum concentration monitoring. En: Taylor WJ, Finn AL, eds. *Individualizing Drug Therapy: Practical Applications of Drug Monitoring*. New York, NY: Gross, Townsend, Frank, Inc 1981:87-108.
30. Klotz U, Schweizer C. Valproic acid in childhood epilepsy: Anticonvulsive efficacy in relation to its plasma levels. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1981;18:461-465.
31. Turnbull DM, Rawlins MD, Weightman E, et al. Plasma concentrations of sodium valproate: Their clinical value. *Ann Neurol* 1983;14:38-42.
32. Documentación de Roche Diagnostics.
33. Passing H, Bablok W, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.

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



La barra del margen indica cambios o suplementos significativos.
© 2012, Roche Diagnostics



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





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

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

Expediente Nº:1-47-3110-26/14-1-

Se autoriza a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e I. (DIVISIÓN DIAGNÓSTICA) a importar y comercializar el Producto para Diagnóstico de uso "in vitro" denominado: VALP2-ONLINE TDM VALPROIC ACID/ ENSAYO DISEÑADO PARA LA DETERMINACIÓN CUANTITATIVA DE ÁCIDO VALPROICO EN SUERO Y PLASMA HUMANOS EN LOS SISTEMAS ROCHE/ HITACHI COBAS C 701/702, en envases con (Nº de catálogo: 5888549) un CASSETTE PARA 200 DETERMINACIONES, conteniendo: R1 (Anticuerpo monoclonal anti-ácido valproico) y R3 (Ácido valproico marcado con G6PDH). Se le asigna la categoría: Venta a laboratorios de Análisis clínicos por hallarse comprendido en las condiciones establecidas en la Ley 16.463, y Resolución M.S. y A.S. Nº 145/98. Lugar de elaboración: ROCHE DIAGNOSTICS GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim (ALEMANIA). Periodo de vida útil: 18 (DIECIOCHO) meses desde la fecha de elaboración conservado entre 2 y 8°C. En las etiquetas de los envases, anuncios y Manual de instrucciones deberá constar PRODUCTO PARA DIAGNOSTICO DE USO "IN VITRO" USO PROFESIONAL EXCLUSIVO AUTORIZADO POR LA ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA.

Certificado nº: **008169**

ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA.

Buenos Aires, **19 MAY 2015**


Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T. Firma y sello