



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

# DISPOSICIÓN N° 4347

BUENOS AIRES, 03 MAYO 2017

VISTO el expediente N° 1-47-3110-3258/16-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica y,

## CONSIDERANDO:

Que por los presentes actuados la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I. (División Diagnóstica) solicita autorización para la venta a laboratorios de análisis clínicos del Producto para diagnóstico de uso "in vitro" denominado **1) Everolimus / Test inmunológico in vitro para la determinación cuantitativa del everolimus en sangre total, para la monitorización de pacientes con trasplantes renales, hepáticos y cardíacos bajo tratamiento con everolimus. Para su empleo en analizadores automáticos Elecsys y Cobas e, 2) Everolimus CalSet / Calibradores para el ensayo Everolimus, 3) PreciControl Everolimus / Para el control de calidad del inmunoanálisis Everolimus en los analizadores Elecsys e cobas e.**

Que a fojas 155 consta el informe técnico producido por el Servicio de Productos para Diagnóstico que establece que los productos reúnen las condiciones de aptitud requeridas para su autorización.

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



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

## DISPOSICIÓN N° 4347

Que se ha dado cumplimiento a los términos que establece la Ley N° 16.463, Resolución Ministerial N° 145/98 y Disposición ANMAT N° 2674/99.

Que la 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

D I S P O N E:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase la venta a laboratorios de análisis clínicos del productos de diagnóstico para uso in Vitro denominado **1) Everolimus / Test** inmunológico in vitro para la determinación cuantitativa del everolimus en sangre total, para la monitorización de pacientes con trasplantes renales, hepáticos y cardíacos bajo tratamiento con everolimus. Para su empleo en analizadores automáticos Elecsys y Cobas e, **2) Everolimus CalSet / Calibradores** para el ensayo Everolimus, **3) PreciControl Everolimus /** Para el control de calidad del inmunoanálisis Everolimus en los analizadores Elecsys e cobas e en envases conteniendo: 1) Everolimus: cantidad suficiente para 100 determinaciones.2) Everolimus CalSet: pack conteniendo 6 envases de 1,0 ml: EVL Cal1: 3 botellas, cada una por 1,0 ml de calibrador 1, EVL Cal2: 3 botellas, cada una por 1,0 ml de calibrador 2, 3) PreciControl Everolimus: 3 envases por 3,0 ml:PC EVL 1: 1 frasco de 3,0 ml de sangre control, PC EVL 2: 1 frasco de 3,0 ml de sangre control,PC



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

## DISPOSICIÓN N° 4347

EVL 3: 1 frasco de 3,0 ml de sangre control, con una vida útil de 1) Everolimus: (QUINCE) 15 meses; Condiciones de almacenamiento 2°C a 8°C, 2) Everolimus CalSet (QUINCE) 15 meses; Condiciones de almacenamiento 2°C a 8°C, 3) PreciControl Everolimus (QUINCE) 15 meses; Condiciones de almacenamiento 2°C a 8°C; el que será elaborado por ROCHE DIAGNOSTICS GmbH, Sandhofer Str. 116, 68305 Mannheim, Alemania e importado terminado por la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I. (División Diagnóstica) y que la composición se detalla a fojas 92.

ARTICULO 2º.- Acéptense los proyectos de rótulos y Manual de Instrucciones a fojas 114 a 116, 118 a 120, 122 a 123, 126 a 128, 130 a 132, 134 a 135, 138 a 140, 142 a 143, 145 a 147; y fojas 38 a 47, 49 a 58, 60 a 69. Desglosándose fojas 138 a 140, 142 a 143, 145 a 147; y fojas 60 a 69 debiendo constar en los mismos que la fecha de vencimiento es la declarada por el elaborador impreso en los rótulos de cada partida.

ARTÍCULO 3º.- Extiéndase el Certificado correspondiente.

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

ARTÍCULO 5º.- Regístrese, gírese a la Dirección de Gestión de información Técnica a sus efectos, por Mesa de Entradas de la Dirección Nacional de Productos Médicos notifíquese al interesado y hágasele entrega de la copia



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

DISPOSICIÓN N° **4347**

autenticada de la presente Disposición junto con la copia de los proyectos de  
rótulos, manual de instrucciones y el certifica correspondiente. Cumplido  
archívese.-

EXPEDIENTE N° 1-47-3110-3258/16-4

DISPOSICIÓN N°:

**4347**

Fd

*E*

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

REF



SYSTEM

06633188 190

100

MODULAR ANALYTICS E170

cobas e 411

cobas e 601

cobas e 602

## Español

## Uso previsto

Test inmunológico in vitro para la determinación cuantitativa del everolimus en sangre total humana. El test se emplea para la monitorización de pacientes con trasplantes renales, hepáticos y cardíacos bajo tratamiento con everolimus.

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

## Generalidades

El everolimus es un derivado del sirolimus que se formula a menudo para administración oral y que se sintetiza mediante la introducción de un grupo 2-hidroxietilo en el átomo de carbono situado en la posición 40 del sirolimus.<sup>1</sup> El fármaco tiene numerosas aplicaciones clínicas, siendo las más destacadas en el trasplante de órganos, la oncología y la cardiología.<sup>2</sup> Se ha demostrado que la sustitución temprana de inhibidores de la calcineurina tales como la ciclosporina por un tratamiento con everolimus podría mejorar los resultados a largo plazo en los pacientes con trasplantes renales.<sup>3</sup>

El everolimus ejerce sus efectos inmunodepresor y antiproliferativo mediante su unión a FKBP-12 y la inhibición subsiguiente de la señalización mediada por mTOR, un mecanismo idéntico al del sirolimus. El everolimus muestra la misma actividad in vivo que el sirolimus.<sup>2</sup>

Una vez que ha entrado en la célula, el everolimus se une a la abundante inmunofilina FKBP-12. El complejo everolimus-FKBP-12 se une a mTOR, que tiene las dos funciones principales siguientes: 1) activación de una cinasa p70 S6, una enzima clave en la transducción de señales que da lugar a la síntesis de ADN, y 2) unión del factor de inicio eucarionte 4E (eIF-4E) a la proteína fosforilada termoestable y acidoestable I (PHAS-I), una vía que interviene más en la síntesis de proteínas. Al unirse a mTOR, el everolimus bloquea su función y, de esta forma, inhibe la activación de la cinasa p70 S6, dando lugar a la detención del ciclo celular en la fase G1 a S. Estos efectos sobre mTOR inhiben las vías de señalización dependientes del receptor para la interleucina (IL)-2 y dependientes de CD28.<sup>2,4,5</sup>

La concentración máxima ( $C_{max}$ ) de everolimus se alcanza 1-2 horas después de su administración oral.<sup>6</sup> Al igual que el sirolimus, el everolimus es un sustrato de la glucoproteína-P y de la enzima CYP3A4. Por consiguiente, el metabolismo en el tracto gastrointestinal y su exportación de vuelta a la luz intestinal pueden afectar de manera importante a la biodisponibilidad total.<sup>2</sup> El prófármaco se metaboliza principalmente en el hígado y en el intestino por desmetilación, hidroxilación y degradación del anillo formando 6 metabolitos principales.<sup>2</sup> Aproximadamente el 75 % del everolimus circulante está unido a eritrocitos y casi el 75 % de la fracción restante está unido a proteínas plasmáticas.<sup>2</sup> La semivida de eliminación en pacientes con trasplantes renales es de 18-35 horas, aproximadamente la mitad de la observada para el sirolimus. La semivida de eliminación es ligeramente más larga en pacientes con trasplantes hepáticos, 35-40 horas.<sup>2</sup>

Cuando se utiliza como tratamiento inmunodepresor, los efectos secundarios más frecuentes asociados al everolimus son edema periférico, estreñimiento, hipertensión, náuseas, anemia, infección urinaria e hiperlipidemia. Otros efectos secundarios son aumento del riesgo de infección, desarrollo de linfomas, trombosis del injerto, retraso en la cicatrización de las heridas, nefrotoxicidad, infecciones oportunistas y diabetes de nueva aparición después del trasplante.<sup>6</sup>

Las concentraciones sanguíneas de everolimus en pacientes con trasplantes de órganos sólidos guardan correlación con la eficacia terapéutica y con la frecuencia de efectos adversos.<sup>2</sup> Debido al estrecho margen terapéutico del fármaco, las importantes interacciones farmacocinéticas del fármaco y la elevada variabilidad entre pacientes, se recomienda la monitorización farmacoterapéutica del everolimus en sangre total para todos los pacientes con trasplantes de órganos sólidos, la cual probablemente dará lugar a una mayor eficacia del fármaco.<sup>2,7,8,9</sup>

## Principio del test

Precipitación manual:

Antes de realizar el test Elecsys Everolimus, las muestras, los calibradores y los controles deben **pretratarse** con el reactivo Elecsys ISD Sample Pretreatment.

Este reactivo sirve para la lisis de las células, la extracción de everolimus y la precipitación de la mayoría de las proteínas sanguíneas. Tras centrifugar las muestras **pretratadas**, se obtiene un sobrenadante con everolimus que se analiza con el test Elecsys Everolimus.

Principio de competición con una duración total de 18 minutos.

- 1ª incubación: Al incubar 35  $\mu$ L de la muestra pretratada con un anticuerpo biotinilado anti-everolimus se forma un inmunocomplejo cuya cantidad depende de la concentración del analito en la muestra.
- 2ª incubación: Tras la adición de micropartículas recubiertas con estreptavidina y de un derivado de everolimus marcado con quelato de rutenio<sup>a)</sup>, se ocupan los puntos de fijación aun libres de los anticuerpos biotinilados formando un complejo anticuerpo-hapteno. El complejo total se fija a la fase sólida por la interacción entre la biotina y la estreptavidina.
- La mezcla de reacción es trasladada a la célula de lectura donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con el reactivo ProCell/ProCell M. Al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador.
- Los resultados se obtienen mediante una curva de calibración generada por el sistema a partir de una calibración a 2 puntos y una curva máster incluida en el código de barras del reactivo.

a) Quelato Tris(2,2'-bipiridina)rutenio(II) ( $Ru(bpy)_3^{2+}$ )

## Reactivos - Soluciones de trabajo

El pack de reactivos está etiquetado como EVL.

- M Micropartículas recubiertas de estreptavidina (tapa transparente), 1 frasco, 6,5 mL:  
Micropartículas recubiertas de estreptavidina: 0.72 mg/mL; conservante.
- R1 Anticuerpos anti-everolimus-biotina (tapa gris), 1 frasco, 9 mL:  
Anticuerpo monoclonal anti-everolimus (conejo) marcado con biotina 35  $\mu$ g/L; tampón fosfato 100 mmol/L, pH 7.8; conservante.
- R2 Derivado de everolimus- $Ru(bpy)_3^{2+}$  (tapa negra), 1 frasco, 9 mL:  
Derivado de everolimus marcado con quelato de rutenio 18  $\mu$ g/L; tampón citrato 10 mmol/L, pH 6.0; conservante.

## Medidas de precaución y advertencias

Producto sanitario para diagnóstico in vitro.

Observe las medidas de precaución habituales para la manipulación de reactivos.

Elimine los residuos según las normas locales vigentes.

Ficha de datos de seguridad a la disposición del usuario profesional que la solicite.

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

## Preparación de los reactivos

Los reactivos incluidos en el estuche están listos para el uso y forman una unidad inseparable.

La información necesaria para el correcto funcionamiento se introduce en el analizador a través de los códigos de barras de los reactivos.

# Everolimus

4347

cobas



## Conservación y estabilidad

Conservar a 2-8 °C.

No congelar.

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

Estabilidad:	
sin abrir, a 2-8 °C	hasta la fecha de caducidad indicada
una vez abierto, a 2-8 °C	56 días
en los analizadores	14 días en el instrumento o 56 días si se conserva alternadamente en el frigorífico y en el analizador siempre que el tiempo total en el analizador no sea superior a 10 x 8 horas

## Obtención y preparación de las muestras

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

Sangre total con EDTA di y tripotásico.

Las muestras recogidas en tubos con EDTA pueden conservarse hasta 5 días a 15-25 °C o 7 días a 2-8 °C antes de realizar el test. Si las muestras se analizan posteriormente, conservarlas congeladas a como mínimo -20 °C hasta 6 meses.

Congelar sólo una vez. Las muestras descongeladas deben mezclarse cuidadosamente para garantizar la coherencia de los resultados.

Mezclar las muestras descongeladas cuidadosamente de forma manual, en un agitador de rodillos o de balanceo. Examinar las muestras visualmente. Si se visualiza una sedimentación o estratificación, seguir mezclando hasta obtener una muestra homogénea.

Los tipos de muestra aquí indicados fueron analizados con tubos de recogida de muestras seleccionados, comercializados en el momento de efectuar el análisis, lo cual significa que no fueron analizados todos los tubos de todos los fabricantes. Los sistemas de recogida de muestras de diversos fabricantes pueden contener diferentes materiales que, en ciertos casos, pueden llegar a afectar los resultados de los análisis. Si las muestras se procesan en tubos primarios (sistemas de recogida de muestras), seguir las instrucciones del fabricante de tubos.

No emplear muestras inactivadas por calor.

No utilizar muestras ni controles estabilizados con azida.

Para el pretratamiento, las muestras, los calibradores y los controles deben tener una temperatura de 20-25 °C.

Manipular las muestras de pacientes con cuidado para evitar una contaminación cruzada. Se recomienda el uso de pipetas o puntas de pipetas desechables.

**Las muestras pretratadas pueden conservarse en tubos cerrados hasta 4 horas a 20-25 °C.**

**Debido a los efectos de evaporación, se recomienda procesar las muestras pretratadas dentro de 30 minutos después de abrir los frascos y colocar las muestras en el analizador. Evitar retrasos entre la colocación y la medición de las muestras pretratadas para quedar dentro de este lapso de 30 minutos de estabilidad.**

**En caso de repetición, repetir el proceso de pretratamiento manual.**

## Material suministrado

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

## Material requerido adicionalmente (no suministrado)

- REF 05889073190, ISD Sample Pretreatment, 1 x 30 mL
- REF 06633196190, Everolimus CalSet para 6 x 1.0 mL
- REF 07294131190, PreciControl Everolimus para 3 x 3.0 mL

- REF 11732277122, Diluent Universal, 2 x 16 mL de diluyente para muestras o
  - REF 03183971122, Diluent Universal, 2 x 36 mL de diluyente para muestras o
  - REF 05192943190, Diluent Universal 2, 2 x 36 mL de diluyente para muestras
  - REF 11776576322, CalSet Vials, 2 x 56 frascos vacíos de cierre hermético
  - Equipo usual de laboratorio
  - Pipetas de precisión (emplear exclusivamente pipetas de desplazamiento positivo para manipular el reactivo de pretratamiento de muestra ISD Sample Pretreatment).
  - Tubos de microcentrifuga (capacidad de 2.0 mL)
  - Microcentrifuga (como mínimo 10000 g)
  - Agitador vórtex
  - Agitador de rodillos o de balanceo
  - Analizador MODULAR ANALYTICS E170 o **cobas e analyzer**
- Accesorios para los analizadores **cobas e 411**:

- REF 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL de tampón del sistema
  - REF 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL de solución detergente para la célula de lectura
  - REF 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL de aditivo para el agua de lavado
  - REF 11933159001, Adaptador para SysClean
  - REF 11706802001, Elecsys 2010 AssayCup, 60 x 60 tubos de ensayo
  - REF 11706799001, Elecsys 2010 AssayTip, 30 x 120 puntas de pipeta
- Material adicional para los analizadores MODULAR ANALYTICS E170 y **cobas e 601 y cobas e 602**:

- REF 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L de tampón del sistema
  - REF 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L de solución detergente para la célula de lectura
  - REF 03023141001, PC/CC-Cups, 12 recipientes para atemperar las soluciones ProCell M y CleanCell M antes de usar
  - REF 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL de solución detergente para finalizar el procesamiento y enjuagar tras cambiar de reactivos
  - REF 03004899190, PreClean M, 5 x 600 mL de solución detergente de detección
  - REF 12102137001, AssayTip/AssayCup Combimagazine M, 48 cargadores con 84 tubos de ensayo o puntas de pipeta, bolsas de residuos
  - REF 03023150001, WasteLiner, bolsas de residuos
  - REF 03027651001, SysClean Adapter M
- Material adicional para todos los analizadores:

- REF 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL de solución detergente para el sistema

## Pretratamiento manual de las muestras

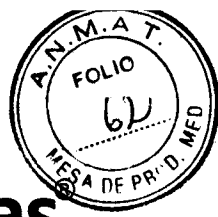
Seguir los pasos descritos a continuación para pretratar los calibradores, controles y/o muestras. **Las notas técnicas constituyen una parte esencial de las instrucciones y deben leerse cuidadosa y detalladamente para cada paso.** Seguir los pasos 1 a 7 para el pretratamiento de los calibradores, los controles y/o las muestras.

Pasos	Notas técnicas
1. Atemperar todos los reactivos, calibradores, controles y muestras a 20-25 °C. Mezclar de forma suave pero minuciosa todos los calibradores, controles y muestras justo antes del uso.	No emplear el vórtex. Los líquidos pueden mezclarse de forma manual o en un agitador de rodillos o de balanceo.  Los calibradores y controles son hemolizados de sangre total y su aspecto puede diferir ligeramente del de las muestras de sangre total.

# Everolimus

4347

cobas



Pasos	Notas técnicas
2. Etiquetar un tubo de microcentrifuga para cada calibrador, control y/o muestra a pretratar.	Ninguna
3. Emplear una pipeta de precisión, traspasar respectivamente 300 µL de calibrador, control, y/o muestra al tubo de microcentrifuga debidamente etiquetado.	Emplear una nueva punta de pipeta para cada calibrador, control y/o muestra.
4. Añadir 300 µL de reactivo de pretratamiento de muestras ISD Sample Pretreatment a cada tubo de microcentrifuga empleando una pipeta de precisión. Tapar cada tubo inmediatamente y seguir en seguida con el paso 5.	Nota: El reactivo ISD Sample Pretreatment es altamente volátil. Después del uso, mantener tapado para evitar la evaporación.
5. Mezclar cada tubo de microcentrifuga en un vórtex durante por lo menos 10 segundos. De lo contrario, el sobrenadante puede tener un color rojo. Consultar el paso 6, nota técnica.	Nota: Si los tubos no se mezclan en un vórtex inmediatamente después de añadir el reactivo de pretratamiento ISD Sample Pretreatment, se obtienen resultados erróneos.  La mezcla de muestra y reactivo debe ser completamente homogénea inmediatamente después de agitar en el vórtex. Examinar visualmente.
6. Centrifugar las muestras durante por lo menos 4 minutos en una microcentrifuga ( $\geq 10000$ g).	Las muestras centrifugadas deben presentar un sedimento bien definido y un sobrenadante claro. El sobrenadante no debe parecer turbio o rojo. Si el sobrenadante tiene un color rojo, debe desecharse y sustituirse por una muestra recién extraída.

Pasos	Notas técnicas
7. Transferir cada sobrenadante directamente en un frasco apropiado que debe taparse inmediatamente. Las muestras están listas para ser analizadas.	Las muestras pretratadas pueden conservarse en tubos cerrados hasta 4 horas a temperatura ambiente.  <b>Advertencia:</b> <b>Debido a los efectos de evaporación, se recomienda analizar/medir las muestras pretratadas en los 30 minutos siguientes a la apertura de los frascos y la carga de las muestras en el sistema. Evitar retrasos entre la colocación y la medición de las muestras pretratadas para quedar dentro de este lapso de 30 minutos de estabilidad.</b>  <b>Esto es más fácil si las muestras de everolimus se analizan en serie:</b>  <b>Basándose en un tiempo promedio de procesamiento de las muestras en el sistema, no pueden colocarse en el analizador al mismo tiempo más de 35 muestras de everolimus por célula de medición calibrada.</b>

### Realización del test

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

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

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

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

### Calibración

Trazabilidad: El presente método ha sido estandarizado frente a calibradores máster elaborados gravimétricamente que consisten en concentraciones de sustancia pura de everolimus exactamente definidas en una matriz de sangre total humana.

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

**Everolimus CalSet debe pretratarse inmediatamente antes de efectuar la calibración.**

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

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

### Control de calidad

Efectuar el control de calidad con PreciControl Everolimus.

ALDO A. CHIARELLI  
DIRECTOR TÉCNICO  
APODERADO  
PRODUCTOS ROCHE S.A.C.  
DIVISION DIAGNOSTICA





# Everolimus

4347

cobas



El Límite de Cuantificación se define como la menor concentración de analito en una muestra que puede cuantificarse exactamente con un error máximo admisible de  $\leq 25\%$ .

## Dilución

Las muestras con concentraciones de everolimus superiores al intervalo de medición pueden diluirse manualmente 1:2 con el diluyente Diluent Universal o Diluent Universal 2 antes de efectuar el procedimiento de pretratamiento manual. La concentración de la muestra diluida debe ser  $> 12$  ng/mL.

Multiplicar los resultados obtenidos tras dilución manual por el factor de dilución.

## Valores teóricos

No existe un intervalo terapéutico fijo para el everolimus en sangre total. Para determinar el nivel óptimo de everolimus en sangre deben considerarse numerosos factores, como la complejidad del estado clínico, las diferentes sensibilidades individuales frente a los efectos inmunosupresores y nefrotóxicos del everolimus, la coadministración de otros inmunosupresores, el tipo de trasplante, el tiempo transcurrido desde el trasplante y varios otros factores. Los valores individuales de everolimus no pueden utilizarse como único indicador para justificar la modificación del tratamiento. Cada paciente se deberá evaluar meticulosamente desde el punto de vista clínico antes de hacerse cualquier ajuste al tratamiento y cada usuario del ensayo debe establecer sus propios límites en base a la experiencia clínica.

Estos intervalos varían de acuerdo al test de diagnóstico in vitro comercial empleado. Establecer los intervalos para cada ensayo comercial empleado.

## Datos específicos de funcionamiento del test

A continuación, se indican los datos representativos de funcionamiento de las pruebas en los analizadores. Los resultados de cada laboratorio en particular pueden diferir de estos valores.

## Precisión

La precisión ha sido determinada mediante reactivos Elecsys, muestras y controles según un protocolo (EP5-A3) del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 2 ciclos diarios por duplicado, cada uno durante 21 días ( $n = 84$ ). Se obtuvieron los siguientes resultados:

Analizador cobas e 411					
Muestra	Media ng/mL	Repetibilidad		Precisión intermedia	
		DE ng/mL	CV %	DE ng/mL	CV %
MMH <sup>b)</sup> 1	1.66	0.134	8.1	0.135	8.1
MMH 2	3.19	0.091	2.8	0.135	4.2
MMH 3	13.2	0.367	2.8	0.486	3.7
MMH 4	16.6	0.532	3.2	0.679	4.1
MMH 5	24.1	0.634	2.6	0.946	3.9
PC EVL <sup>c)</sup> 1	2.69	0.077	2.9	0.140	5.2
PC EVL 2	9.27	0.187	2.0	0.248	2.7
PC EVL 3	19.8	0.499	2.5	0.746	3.8

b) MMH = Mezcla de Muestras Humanas

c) PC EVL = PreciControl Everolimus

Analizadores MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 y cobas e 602					
Muestra	Media ng/mL	Repetibilidad		Precisión intermedia	
		DE ng/mL	CV %	DE ng/mL	CV %
MMH 1	1.80	0.100	5.5	0.120	6.7
MMH 2	3.58	0.115	3.2	0.192	5.4
MMH 3	13.6	0.354	2.6	0.622	4.6
MMH 4	18.4	0.619	3.4	0.769	4.2

Analizadores MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 y cobas e 602					
Muestra	Media ng/mL	Repetibilidad		Precisión intermedia	
		DE ng/mL	CV %	DE ng/mL	CV %
MMH 5	26.8	0.818	3.1	1.09	4.1
PC EVL 1	2.79	0.116	4.2	0.176	6.3
PC EVL 2	9.91	0.379	3.8	0.508	5.1
PC EVL 3	20.6	0.528	2.6	0.797	3.9

## Comparación de métodos

a) Una comparación del test Elecsys Everolimus (y) con un inmunoensayo automatizado (x) con muestras clínicas ha dado las siguientes correlaciones:

Número de muestras medidas: 151

$$\begin{aligned} \text{Passing/Bablok}^{10} & & \text{Regresión de Deming ponderada} \\ y = 0.939x + 1.69 & & y = 1.05x + 1.03 \\ \tau = 0.753 & & r = 0.910 \end{aligned}$$

Las concentraciones de las muestras se situaron entre 1.0 y 19.6 ng/mL.

b) Una comparación del test Elecsys Everolimus (y) con el método LC-MS-MS (x) con muestras clínicas ha dado las siguientes correlaciones:

Número de muestras medidas: 184

$$\begin{aligned} \text{Passing/Bablok}^{10} & & \text{Regresión de Deming ponderada} \\ y = 1.13x + 0.905 & & y = 1.20x + 0.580 \\ \tau = 0.840 & & r = 0.947 \end{aligned}$$

Las concentraciones de las muestras se situaron entre 1.5 y 20.2 ng/mL.

## Especificidad analítica

Metabolito	Concentración máxima añadida ng/mL	Reactividad cruzada máxima <sup>d)</sup> %
24-hidroxi-everolimus	25	21.3
25-hidroxi-everolimus	25	15.4
45/46-hidroxi-everolimus	25	6.0
PKF 226-320 (RAD SA)	25	9.8
PKF 299-255 (RAD PSA)	25	10.1
RAD-PC	25	109.3

d) Datos representativos; los resultados de los laboratorios individuales pueden diferir de estos datos.

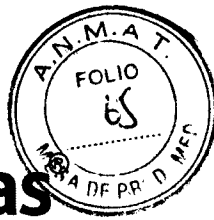
## Referencias bibliográficas

- Sedrani R, Cottens S, Kallen J, et al. Chemical modification of rapamycin: the discovery of SDZ RAD. *Transplant Proc* 1998;30:2192-2194.
- Gabardi S, Baroletti SA. Everolimus: a proliferation signal inhibitor with clinical applications in organ transplantation, oncology, and cardiology. *Pharmacotherapy* 2010;30(10):1044-1056.
- Budde K, Becker T, Arns W, et al. ZEUS Study Investigators. Everolimus-based, calcineurin-inhibitor-free regimen in recipients of de-novo kidney transplants: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2011;377(9768):837-847. Erratum in: *Lancet*. 2012;380(9858):1994.
- Augustine JJ, Bodziak KA, Hricik DE. Use of sirolimus in solid organ transplantation. *Drugs* 2007;67(3):369-391.
- Sehgal SN. Sirolimus: its discovery, biological properties, and mechanism of action. *Transplant Proc* 2003;35(Suppl 3A):7S-14S. Review.

ALDO A. CHIARELLI  
DIRECTOR TÉCNICO  
APODERADO  
PRODUCTOS ROCHE S.A. de C.V.  
DIVISIÓN DIAGNÓSTICA

# Everolimus

434cobas




- 6 Novartis. Zortress Package Insert. Available at: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/021560s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021560s000lbl.pdf) [Last accessed 18-Jun-2014].
- 7 Kahan BD, Keown P, Levy GA, et al. Therapeutic drug monitoring of immunosuppressant drugs in clinical practice. *Clin Ther* 2002;24(3):330-350.
- 8 Holt DW. Therapeutic drug monitoring of immunosuppressive drugs in kidney transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002;11(6):657-663.
- 9 Lorber MI, Ponticelli C, Whelchel J, et al. Therapeutic drug monitoring for everolimus in kidney transplantation using 12-month exposure, efficacy, and safety data. *Clin Transplant* 2005;19:145-152.
- 10 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.

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

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

## Símbolos

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

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

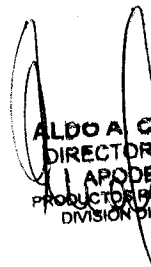
La barra del margen indica suplementos, eliminaciones o cambios.

© 2015, Roche Diagnostics



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

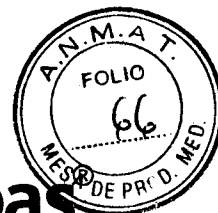


  
ALDO A. CHIARELLI  
DIRECTOR TÉCNICO  
APODERADO  
PRODUCTOR ROCHE S.A.Q. • I.  
DIVISION DIAGNOSTICA



# PreciControl Everolimus

4347  
cobas



REF 07294131 190

→ 3 x 3.0 mL

## Español

### Uso previsto

PreciControl Everolimus sirve para el control de calidad del inmunoanálisis Elecsys Everolimus en los inmunoanalizadores Elecsys y **cobas e**.

### Características

PreciControl Everolimus es un control liofilizado a base de sangre humana en tres intervalos de concentración. Los controles se emplean para controlar la exactitud y la precisión del inmunoensayo Elecsys Everolimus.

### Reactivos - Soluciones de trabajo

- PC EVL 1: 1 frasco para 3.0 mL de sangre de control
- PC EVL 2: 1 frasco para 3.0 mL de sangre de control
- PC EVL 3: 1 frasco para 3.0 mL de sangre de control

Sustancia en sangre humana; conservante	PC EVL 1	PC EVL 2	PC EVL 3
Everolimus	aprox. 3.5 ng/mL	aprox. 10 ng/mL	aprox. 18 ng/mL

Nota: Los controles no tienen código de barras y por ello deben aplicarse como controles externos. Introducir manualmente todos los valores e intervalos. Consultar la sección de control de calidad del manual del operador o la ayuda en línea del software del instrumento.

Controles sin código de barras: Sólo puede ser introducido en el analizador un único valor e intervalo diana por nivel de control. Los valores diana específicos del lote de reactivos deben volver a introducirse cada vez que se emplee un lote de reactivos con otros valores e intervalos de control. No se pueden emplear simultáneamente dos lotes de reactivos con distintos valores e intervalos diana de control.

Los valores e intervalos diana exactos específicos del lote están impresos en la ficha de valores del estuche de reactivos o del estuche de PreciControl o bien se ponen a disposición electrónicamente.

Asegurarse de utilizar los valores correctos.

### Valores diana e intervalos

Los valores e intervalos diana han sido determinados y evaluados por Roche. Fueron obtenidos mediante los reactivos del ensayo Elecsys Everolimus y los analizadores Elecsys disponibles en el momento del análisis.

Al actualizar los valores diana y los intervalos de control, los nuevos datos se introducirán a través de la ficha de valores adicional incluida en el kit de reactivos. La ficha de valores indica todos los lotes de control cuyos valores hayan sido actualizados. Si algunos valores no se modificaran, siguen teniendo validez los valores originales de la ficha de valores incluida en el kit del control o suministrada electrónicamente.

Los resultados deben hallarse dentro de los intervalos definidos. En caso de que los valores tiendan a aumentar o disminuir o ante desviaciones inesperadas deben revisarse todos los pasos del test.

La información relativa a la trazabilidad se indica en la metodología del test Elecsys correspondiente.

Cada laboratorio debería establecer medidas correctivas en caso de obtener valores fuera del intervalo definido.

### Medidas de precaución y advertencias

Producto sanitario para diagnóstico in vitro.

Observe las medidas de precaución habituales para la manipulación de reactivos.

Elimine los residuos según las normas locales vigentes.

Ficha de datos de seguridad a la disposición del usuario profesional que la solicite.

El material de origen humano debe considerarse como potencialmente infeccioso. Los hemoderivados han sido preparados exclusivamente con sangre de donantes analizada individualmente y libre de HBsAg o de anticuerpos anti-HCV y anti-HIV. Los métodos analíticos aplicados fueron aprobados por la FDA o se encuentran en comprobada conformidad con la Directiva Europea 98/79/CE, Anexo II, Lista A.

Sin embargo, dado que nunca puede excluirse con total seguridad el riesgo de infección, se recomienda tratar este producto con el mismo cuidado que

una muestra de paciente. En caso de exposición, proceda según las instrucciones de las autoridades sanitarias competentes.<sup>1,2</sup>

No utilice los controles pasada la fecha de caducidad.

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

### Instrucciones de uso

Disolver cuidadosamente el contenido de un frasco añadiendo exactamente 3.0 mL de agua destilada o desionizada. Permitir su reconstitución en frasco cerrado durante 30 minutos, agitando permanente y suavemente en un rotor evitando la formación de espuma hasta que se haya disuelto por completo.

Transferir alícuotas de control reconstituido (300 µL) en tubos de microcentrífuga de 2.0 mL. Congelar de inmediato las alícuotas destinadas a ser almacenadas a -20 °C.

Para cada procedimiento de control de calidad, las alícuotas deben ser pretratadas según el esquema de pretratamiento indicado en la metodología de la prueba Elecsys Everolimus. Transferir el sobrenadante en un frasco de cierre hermético vacío etiquetado (ControlSet Vial).

Emplear una alícuota pretratada para un solo procedimiento de control.

### Conservación y estabilidad

Conservar a 2-8 °C.

El control liofilizado permanece estable hasta la fecha de caducidad indicada.

Estabilidad de los controles reconstituidos:	
a -20 °C	28 días (congelar sólo una vez)
o bien a 2-8 °C	7 días
o bien a 20-25 °C	5 días

Estabilidad de los controles pretratados:	
en frasco cerrado a 20-25 °C	4 horas
en los analizadores	hasta 30 minutos (utilizar una única vez)

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

### Material suministrado

- PreciControl Everolimus

### Material requerido (no suministrado)

- REF 03142949122, ControlSet Vials, 2 x 56 frascos vacíos de cierre hermético
  - Inmunoanalizadores MODULAR ANALYTICS E170 o **cobas e** y los reactivos del ensayo
  - Agua destilada o desionizada
- Para otros materiales, véase el manual del operador y la metodología del test.

### Realización del test

Antes de proceder al pretratamiento, asegurarse de que los controles tengan una temperatura de entre 20-25 °C.

Para el procedimiento de pretratamiento consultar la sección correspondiente en la metodología del ensayo.

Manejar los controles pretratados en los frascos etiquetados y compatibles con el sistema como si fueran muestras de paciente.

Introduzca manualmente los valores e intervalos de control. Consulte la sección correspondiente en el manual del operador.

Asegurar que los controles pretratados sean analizados/medidos dentro de 30 minutos.

Analizar los controles diariamente paralelamente a las muestras de pacientes, con cada nuevo estuche de reactivos y siempre que se realice una calibración. Adaptar los intervalos y límites de control a los requisitos individuales del laboratorio.

Deben cumplirse las regulaciones gubernamentales y las normas locales de control de calidad vigentes.

ALDO A. CHIARELLI  
DIRECTOR TÉCNICO  
APODERADO  
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. S.I.  
DIVISIÓN DIAGNÓSTICA

# PreciControl Everolimus

4 3 4 7  
cobas



## Referencias bibliográficas







- 1 Occupational Safety and Health Standards: bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030). Fed. Register.
- 2 Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.

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

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

## Símbolos

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

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

La barra del margen indica suplementos, eliminaciones o cambios.

© 2015, Roche Diagnostics



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



*[Handwritten Signature]*  
**ALDO A. CHIARELLI**  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 APODERADO  
 PRODUCTO ROCHE S.A. de I.  
 DIVISIÓN DIAGNOSTICA

*[Handwritten mark]*

*[Handwritten mark]*

4347



ms\_06633196190V1.0

# Everolimus CalSet

cobas

REF 06633196 190

→ 6 x 1.0 mL

## Español

### Uso previsto

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

### Características

Everolimus CalSet es un calibrador liofilizado basado en sangre humana al cual se ha añadido everolimus en dos intervalos de concentración.

El CalSet puede combinarse con todos los lotes de reactivos.

### Reactivos - Soluciones de trabajo

- EVL Cal1: 3 frascos, para 1.0 mL de calibrador 1 c/u
- EVL Cal2: 3 frascos, para 1.0 mL de calibrador 2 c/u

Everolimus en dos intervalos de concentración (aproximadamente 1 ng/mL y aproximadamente 25 ng/mL) en una matriz de sangre humana; conservante.

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

### Valores del calibrador

Trazabilidad: El test Elecsys Everolimus ha sido estandarizado frente a calibradores máster elaborados gravimétricamente que consisten en concentraciones exactamente definidas de everolimus como sustancia pura en una matriz de suero humano sin analito.

### Medidas de precaución y advertencias

Producto sanitario para diagnóstico in vitro.

Observe las medidas de precaución habituales para la manipulación de reactivos.

Elimine los residuos según las normas locales vigentes.

Ficha de datos de seguridad a la disposición del usuario profesional que la solicite.

Todo el material de origen humano debe considerarse como potencialmente infeccioso. Los hemoderivados han sido preparados exclusivamente con sangre de donantes analizada individualmente y libre de HBsAg o de anticuerpos anti-HCV y anti-HIV. Los métodos analíticos aplicados fueron aprobados por la FDA o se encuentran en comprobada conformidad con la Directiva Europea 98/79/CE, Anexo II, Lista A.

Sin embargo, dado que nunca puede excluirse con total seguridad el riesgo de infección, se recomienda tratar este producto con el mismo cuidado que una muestra de paciente. En caso de exposición, proceda según las instrucciones de las autoridades sanitarias competentes.<sup>1,2</sup>

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

### Instrucciones de uso

Disolver cuidadosamente el contenido de un frasco añadiendo exactamente 1.0 mL de agua destilada o desionizada. Permitir su reconstitución en frasco cerrado durante 30 minutos, agitando permanentemente y suavemente en un rotor evitando la formación de espuma hasta que se haya disuelto por completo.

Transferir alícuotas de los calibradores reconstituidos (300 µL) a tubos de microcentrífuga de 2.0 mL. Congelar de inmediato las alícuotas destinadas a ser almacenadas a -20 °C.

Para cada procedimiento de calibración, las alícuotas deben pretratarse según el esquema de pretratamiento indicado en la metodología de la prueba Elecsys Everolimus. Transferir el sobrenadante en un frasco de cierre hermético vacío etiquetado (CalSet Vial).

Emplear una alícuota pretratada para un solo procedimiento de calibración.

**Advertencia:** Las etiquetas de los frascos y las etiquetas adicionales (si están disponibles) contienen 2 códigos de barras diferentes. El código de barras impreso entre las marcas amarillas está destinado exclusivamente para el sistema cobas 8000. Si utiliza el sistema cobas 8000, gire la tapa del frasco 180° hacia la posición correcta en la que el código de barras puede ser leído por el sistema. Colocar el frasco en el instrumento de la manera usual.

### Conservación y estabilidad

Conservar a 2-8 °C.

Los calibradores liofilizados permanecen estables hasta la fecha de caducidad indicada.

Estabilidad de los calibradores reconstituidos:	
a -20 °C	28 días (congelar sólo una vez)
o bien a 2-8 °C	7 días
o bien a 20-25 °C	5 días

Estabilidad de los calibradores pretratados:	
en frasco cerrado a 20-25 °C	4 horas
en los analizadores	hasta 30 minutos (utilizar una única vez)

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

### Material suministrado

- Everolimus CalSet, tarjeta de código de barras, ficha de código de barras del calibrador, 2 x 10 etiquetas para frascos

### Material requerido adicionalmente (no suministrado)

- REF 11776576322, CalSet Vials, 2 x 56 frascos vacíos de cierre hermético
- Inmunoanalizadores MODULAR ANALYTICS E170 o cobas e y los reactivos del ensayo Elecsys Everolimus
- Agua destilada o desionizada

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

### Realización del test

Antes de proceder al pretratamiento, asegurarse de que los calibradores tengan una temperatura de 20-25 °C.

Para el procedimiento de pretratamiento consultar la sección correspondiente en la metodología del test Elecsys Everolimus.

Colocar los calibradores pretratados (en frascos compatibles con el sistema y provistos de etiquetas con código de barras) en la zona de las muestras.

Introducir toda la información necesaria para la calibración del test.

Asegurar que los calibradores pretratados sean procesados dentro de 30 minutos.

### Referencias bibliográficas

- 1 Occupational Safety and Health Standards: bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030). Fed. Register.
- 2 Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.

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

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

### Símbolos

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

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

La barra del margen indica suplementos, eliminaciones o cambios.

ALDO A. CHIARELLI  
DIRECTOR TÉCNICO  
APODERADO  
PRODUCTOS ROCHE S.A.D. S.R.L.  
DIVISION DIAGNOSTICA

4347



cobas

ms\_06833196190V1.0

# Everolimus CalSet

© 2015, Roche Diagnostics



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



**ALDO A. CHIARELLI**  
DIRECTOR TÉCNICO  
APODERADO  
PRODUCTOS ROCHE S.A. de C.V.  
DIVISIÓN DIAGNOSTICA

X

4347



PROYECTO DE ROTULO: Catálogo N° 06633188 - Everolimus

Rótulos externos:

# Everolimus

**Elecsys and  
cobas e analyzers**


**REF 06633188 190**

**CONTENT**  100

<b>M</b>	6.5 mL
<b>R1</b>	9 mL
<b>R2</b>	9 mL




COBAS, COBAS E  
and ELECSYS are  
trademarks of Roche.

 Roche Diagnostics GmbH  
Sandhofer Strasse 116  
D-68305 Mannheim

Distribution in USA by:  
Roche Diagnostics,  
Indianapolis, IN  
Made in Germany 001

**IVD** **CE**  2-8 °C

 06633188190  
<http://e-labdoc.roche.com>



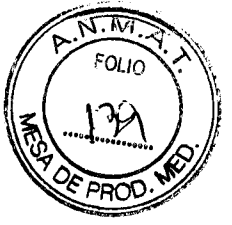
**cobas**<sup>®</sup>

*Handwritten mark*

*Handwritten signature*  
Farm. ROBERTA MELE MAZZA  
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e.l.  
DIVISION DIAGNOSTICA  
CO. DIRECTORA TÉCNICA

*Handwritten mark*

4347



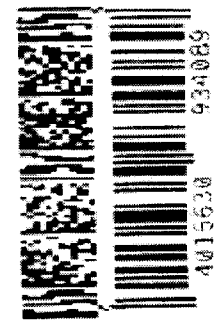
# Everolimus

REF 06633188 190

LOT 000 000-00

0000 - 00

001



For USA: **CONTENT**

- M** Streptavidin-coated microparticles  
0.72 mg/mL
- R1** Biotinylated monoclonal anti-everolimus  
antibody (rabbit) 35 µg/L
- R2** Everolimus derivate labeled with ruthenium  
complex 18 µg/L

Rx only



**Sobre-rótulo externo local:**

**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. Aldo Chiarelli - Farmacéutico

Autorizado por la A.N.M.A.T. Cert. N° XXXXXX

*Handwritten signature*

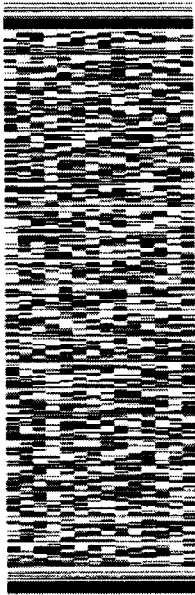
*Handwritten signature*  
 Firm. ROBERTA NELE MARZA  
 PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I.  
 DIVISION DIAGNOSTICA  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA

*Handwritten mark*



Rotulo interno:

4347



**EVL**

486

10

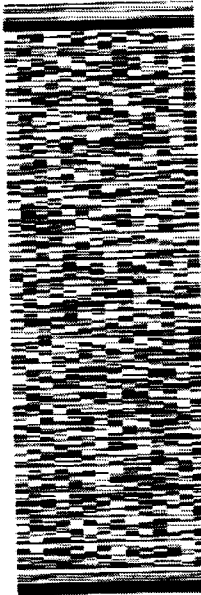
**LOT** 00000000

2000 - 00

200042948672983



01



**EVL**

Elecsys 1030

06633188

**M** 6.5 mL  
**R1** 9 mL  
**R2** 9 mL

5

**LOT** 00000000

2000 - 00

2-8 °C

000021478787072

**IVD**



01



*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*

DR. ROBERTA MELE MAZZA  
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. o.l.  
DIVISION DIAGNOSTICA  
DIRECTORA TÉCNICA

*[Handwritten mark]*

4 3 4 7



PROYECTO DE ROTULO: Catálogo N° 07294131 - PreciControl Everolimus

Rótulos externos:

**PreciControl Everolimus**

**Elecsys and cobas e analyzers**

**REF** 07294131 190      **CONTENT**

PC EVL1 → 1 x 3.0 mL  
PC EVL2 → 1 x 3.0 mL  
PC EVL2 → 1 x 3.0 mL

COBAS, COBAS E, PRECICONTROL and ELECSYS are trademarks of Roche.

Roche Diagnostics GmbH  
Sandhofer Strasse 116  
D-68305 Mannheim

Distribution in USA by:  
Roche Diagnostics,  
Indianapolis, IN  
Made in Germany      001

**IVD** **CE** 2-8 °C

07294131190  
<http://e-labdoc.roche.com>

**cobas**<sup>®</sup>

**Sobre-rótulo local**

**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. Aldo Chiarelli - Farmacéutico

Autorizado por la A.N.M.A.T. Cert. N° XXXXXX

MP

\*FARM. NOBERYA MELE MAZZA  
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I.  
DIVISIÓN DIAGNOSTICA  
DIRECTORA TÉCNICA

R

4347



Rótulos internos:

LOT 000 000-00  
0000-00

PC EVL1

Elecsys → 3.0 mL  
07294131

IVD (X1)

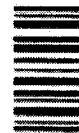


LOT 000 000-00  
0000-00

PC EVL2

Elecsys → 3.0 mL  
07294131

IVD (X1)



LOT 000 000-00  
0000-00

PC EVL3

Elecsys → 3.0 mL  
07294131

IVD (X1)



*Handwritten mark*

*Handwritten signature*  
Dra. ROBERTA WELE MAZZA  
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. S.L.  
DIVISIÓN DIAGNOSTICA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA

*Handwritten mark*

4347



PROYECTO DE ROTULO: Catálogo N° 06633196 - Everolimus CalSet

Rótulos externos

# Everolimus CalSet

Elecsys and  
cobas e analyzers

REF 06633196 190


CONTENT

CalI → 3 x 1.0 mL

CalZ → 3 x 1.0 mL



COBAS, COBAS E  
and ELECSYS are  
trademarks of Roche.

 Roche Diagnostics GmbH  
Sandhofer Strasse 116  
D-68305 Mannheim

Distribution in USA by:  
Roche Diagnostics,  
Indianapolis, IN  
Made in Germany

06633196190 (1)

001

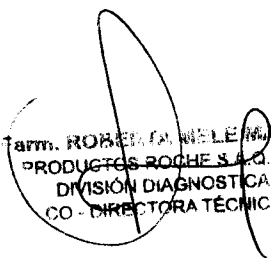
IVD CE  2-8 °C

 06633196190  
<http://e-labdoc.roche.com>



cobas®

IP

  
Farm. ROBERTA NELE MARRAZZA  
PRODUCTOS ROCHE S.A. de C.V.  
DIVISION DIAGNOSTICA  
CO - DIRECTORA TÉCNICA

A

4347



## Everolimus CalSet

For USA: **CONTENT**

**Cal1** Everolimus in a human blood matrix


**Cal2** Everolimus in a human blood matrix

Rx only

**REF** 06633196 190



**LOT** 000 000-00

 0000 - 00



001



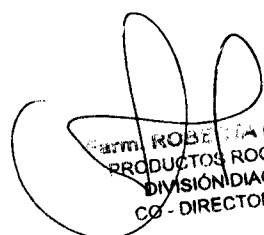
### Sobre-rótulo externo local

#### 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. Aldo Chiarelli - Farmacéutico

Autorizado por la A.N.M.A.T. Cert. N° XXXXXX



Farm. ROBERTA MELE MAZZA  
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I.  
DIVISIÓN DIAGNÓSTICA  
CO - DIRECTORA TÉCNICA

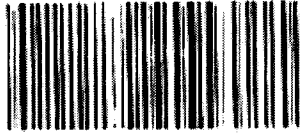
Rotulo interno:

4347



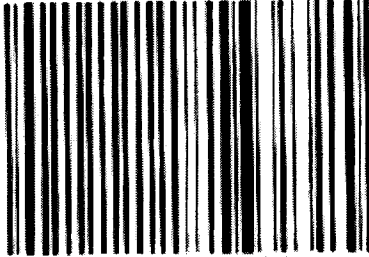
**EVL Cal1** 06633196

2000 - 00 LOT 00000000



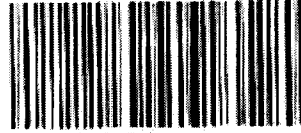
00000024123456

0000000000



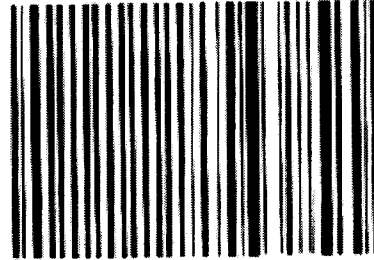
**EVL Cal2** 06633196




2000 - 00 LOT 00000000






0000007123456

0000000000



 **EVL** ————— **Cal1**  
Elecsys → 1.0 mL  
06633196  
IVD   2-8 °C  
LOT 000 000-00  
0000 - 00

 **EVL** ————— **Cal2**  
Elecsys → 1.0 mL  
06633196  
IVD   2-8 °C  
LOT 000 000-00  
0000 - 00

*Handwritten mark*

*Handwritten signature*  
Farm. ROBERTA MELI MAZZA  
PRODUCTOS ROCHE S.R.L.  
DIVISION DIAGNOSTICA  
CD DIRECTORA TECNICA

*Handwritten mark*



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

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

Expediente nº 1-47-3110-3258/16-4


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 **1) Everolimus / Test inmunológico in vitro para la determinación cuantitativa del everolimus en sangre total, para la monitorización de pacientes con trasplantes renales, hepáticos y cardíacos bajo tratamiento con everolimus. Para su empleo en analizadores automáticos Elecsys y Cobas e. 2) Everolimus CalSet / Calibradores para el ensayo Everolimus, 3) PreciControl Everolimus / Para el control de calidad del inmunoanálisis Everolimus en los analizadores Elecsys e cobas e. En envases conteniendo: 1) Everolimus: cantidad suficiente para 100 determinaciones.2) Everolimus CalSet: pack conteniendo 6 envases de 1,0 ml: EVL Cal1: 3 botellas, cada una por 1,0 ml de calibrador 1, EVL Cal2: 3 botellas, cada una por 1,0 ml de calibrador 2, 3) PreciControl Everolimus: 3 envases por 3,0 ml:PC EVL 1: 1 frasco de 3,0 ml de sangre control, PC EVL 2: 1 frasco de 3,0 ml de sangre control,PC EVL 3: 1 frasco de 3,0 ml de sangre control. Vida útil: 1) Everolimus: (QUINCE) 15 meses; Condiciones de almacenamiento 2°C a 8°C, 2) Everolimus CalSet (QUINCE) 15 meses; Condiciones de almacenamiento 2°C a 8°C, 3) PreciControl Everolimus (QUINCE) 15 meses; Condiciones de almacenamiento 2°C a 8°C . Se le asigna la categoría: venta a Laboratorios de análisis clínicos por hallarse en las condiciones establecidas en la Ley Nº 16.463 y Resolución Ministerial Nº 145/98. Lugar de elaboración: ROCHE DIAGNOSTICS GmbH, Sandhofer Str. 116, 68305**

Mannheim, Alemania. En las etiquetas de los envases, anuncios y prospectos deberá constar PRODUCTO PARA DIAGNOSTICO USO IN VITRO AUTORIZADO POR LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA. Certificado nº .....**008535**.....

ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA

Buenos Aires,

**03 MAYO 2017**



Firma y sello

**Dr. ROBERTO LEDE**  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.