



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

DISPOSICIÓN N° 11044

BUENOS AIRES 07 OCT 2016

VISTO, el expediente n° 1-47-3110-3169/14-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A. solicita autorización para la venta a laboratorios de análisis clínicos del Producto para diagnóstico de uso "in Vitro" denominado THEOPHYLLINE / PARA LA DETERMINACIÓN CUANTITATIVA DE TEOFILINA EN SUERO O PLASMA HUMANO CON LOS ANALIZADORES ARCHITECT C SYSTEMS.

Que a fs. 135 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 N° 145/98 y Disposición A N M A T N° 2674/99.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y por el Decreto N° 101 de fecha 16 de diciembre de 2015.



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

DISPOSICIÓN Nº **11044**

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 THEOPHYLLINE / PARA LA DETERMINACIÓN CUANTITATIVA DE TEOFILINA EN SUERO O PLASMA HUMANO CON LOS ANALIZADORES ARCHITECT C SYSTEMS que será elaborado por MICROGENICS CORPORATION 46500 KATO ROAD FREEMONT, CA 94538 USA e importado por ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A. a expendirse en envases PARA 300 DETERMINACIONES, CONTIENE: R1: 3 x 18 ml , R2: 3 x 8 ml; cuya composición se detalla a fojas 37 con un período de vida útil de 18 (DIECIOCHO) meses desde la fecha de elaboración , conservado entre 2 y 8°C.

ARTICULO 2º.- Acéptense los rótulos y manual de instrucciones obrantes a fojas 79 a 96, 101 a 103 y 112 a 114, desglosándose las fojas 79 a 84, 103, 114 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.

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.



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

DISPOSICIÓN N°
= 11044


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: 1-47-3110-3169/14-3.

DISPOSICIÓN N°: = 11044

av.

A E


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

-11044

78

07 OCT 2016



es

Theophylline

REF 5P06-21

B5P063

G5-1261/R03

FOR USE WITH

ARCHITECT



THEOPHYLLINE

Estas instrucciones de uso contienen información relativa a la utilización del ensayo Abbott Theophylline con los ARCHITECT cSystems. Siga cuidadosamente lo indicado en las instrucciones de uso. No se puede garantizar la fiabilidad de los resultados del ensayo si no se siguen exactamente las instrucciones indicadas.

Revisado en julio de 2014

FINALIDAD DE USO

El ensayo Theophylline se utiliza para la determinación cuantitativa *in vitro* de la teofilina en suero o plasma humanos con los analizadores ARCHITECT cSystems. Los resultados obtenidos se utilizan en el diagnóstico y el tratamiento de la sobredosis de teofilina y para la monitorización de las concentraciones de teofilina como ayuda para garantizar un tratamiento adecuado.

RESUMEN Y EXPLICACIÓN DEL ENSAYO

Los efectos fisiológicos del fármaco antiastmático teofilina se correlacionan mejor con la concentración del fármaco en suero que con la dosis. Debido a los graves efectos tóxicos de la teofilina que se relacionan con la concentración en suero y que no siempre van precedidos por leves síntomas adversos, la monitorización de la teofilina en suero ayuda a evitar los efectos adversos.¹⁻⁵

- Cuando se utiliza teofilina para tratar síntomas agudos, la monitorización de la concentración en suero ayuda al médico a ajustar la dosis con el fin de compensar las variaciones entre pacientes en la tasa de eliminación de la teofilina.¹
- El tratamiento crónico del asma y de otras enfermedades broncoespásticas también requiere la individualización de la dosis de teofilina para mantener las concentraciones séricas dentro del intervalo terapéutico.^{2,3}
- Una dosis de teofilina generalmente se puede mantener sin necesidad de monitorización durante 6 meses en niños de rápido crecimiento y durante 12 meses en otros pacientes. Los cambios en tratamientos simultáneos con otros fármacos, las variaciones en la eliminación del fármaco o la aparición de efectos secundarios, síntomas no controlados o la alteración en la eliminación del fármaco, indican la necesidad de medir la concentración de teofilina en suero.^{1,3}

PRINCIPIOS DEL PROCEDIMIENTO

El ensayo Theophylline es un ensayo inmunoenzimático homogéneo líquido y listo para el uso. El método utiliza anticuerpos específicos para detectar la teofilina en la muestra, con una reactividad cruzada mínima con respecto a diversos fármacos sin raceta estructuralmente relacionados. El método se basa en la competición por una cantidad fija de sitios de unión de anticuerpos específicos entre la teofilina marcada con la enzima [glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH)] y la teofilina presente en la muestra.

En ausencia de teofilina en la muestra, el anticuerpo específico se une a la teofilina marcada con G6PDH y provoca una disminución en la actividad enzimática. En el caso de que haya teofilina en la muestra, ésta ocupa los sitios de unión del anticuerpo, permitiendo a la teofilina marcada con G6PDH interactuar con el sustrato y causar actividad enzimática. Este fenómeno crea una relación directa entre la concentración de teofilina presente en la muestra y la actividad enzimática. Midiendo la capacidad de la enzima para convertir el dinucleótido de nicotinamida adenina (NAD) en NADH, su actividad se determina espectrofotométricamente a 340 nm.

Principio de medida: inmunoenzimático

REACTIVOS

Equipo de reactivos

REF 5P06-21 Theophylline se suministra como un equipo de dos reactivos líquidos, listo para su uso, que contiene:

R1 3 x 18 ml

R2 3 x 8 ml

Análisis estimados por equipo: 300

El cálculo está basado en el volumen mínimo de llenado de reactivos por equipo.

Componentes reactivos	Concentración
R1 Anticuerpos (monoclonales, de ratón) anti-teofilina	< 1,0%
R2 Teofilina marcada con glucosa-6-fosfato deshidrogenasa	< 1,0%

Componentes no reactivos: R1 y R2 contienen material de origen animal, también TRIS y azida sódica (< 0,09%).

MANEJO Y ALMACENAMIENTO DE LOS REACTIVOS

Manejo de los reactivos

- R1 Listo para usar.
- R2 Listo para usar.
- Antes del uso, invierta los frascos varias veces sin que se formen burbujas. En caso de que existan burbujas de aire en el cartucho del reactivo, elimínelas con un bastoncillo nuevo. Otra posibilidad sería dejar reposar el reactivo a la temperatura de almacenamiento apropiada para que desaparezcan las burbujas. Para minimizar la pérdida de volumen, no utilice una pipeta de transferencia para eliminar las burbujas.
- **ATENCIÓN:** las burbujas del reactivo pueden interferir en la detección correcta del nivel de reactivo en el cartucho, provocando una aspiración insuficiente del reactivo que, a su vez, puede afectar a los resultados.

Almacenamiento de los reactivos

- La estabilidad de los reactivos es de 40 días (960 horas) si se almacenan abiertos en el sistema.
- Los reactivos que no se hayan abierto permanecen estables hasta la fecha de caducidad si se almacenan a una temperatura entre 2 °C y 8 °C.

Indicaciones de descomposición

Si hay indicios de fugas, turbidez extrema, crecimiento microbiano, si la calibración no cumple los requisitos establecidos en las instrucciones de uso correspondientes o en el Manual de operaciones del sistema ARCHITECT o si los controles no cumplen los criterios definidos, es posible que el producto sea inestable o se haya descompuesto.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Precauciones para los usuarios

- IVD
- Para uso en diagnóstico *in vitro*.
- No utilice los componentes una vez transcurrida la fecha de caducidad.
- No mezcle materiales procedentes de equipos con distintos números de lote.
- **ATENCIÓN:** este producto requiere el manejo de muestras de origen humano. Se recomienda que todos los materiales de origen humano se consideren potencialmente infecciosos y se manejen de acuerdo con las instrucciones especificadas en la publicación "OSHA Standard on Bloodborne Pathogens".⁶ En el caso de materiales que contengan o que pudieran contener agentes infecciosos, se deben seguir las prácticas de seguridad biológica "Biosafety Level 2"⁷ u otras normativas equivalentes.^{8,9}
- Las siguientes advertencias y precauciones se aplican a R1 y R2:
 - Contiene azida sódica.
 - EUH032 En contacto con ácidos libera gases muy tóxicos. Elimine los residuos del producto y sus recipientes con todas las precauciones posibles.
 - **NOTA:** si desea más información sobre el manejo y la eliminación adecuada de los reactivos que contienen azida sódica, consulte el Capítulo 8 del Manual de operaciones del sistema ARCHITECT.
 - Las fichas de datos de seguridad están disponibles en la página web www.abbottdiagnostics.com o a través de la Asistencia Técnica de Abbott.

[Handwritten signature]

ORCE LUIS MABIN

RAFAELITO

CO-DIRECTOR TECNICO

Abbott Laboratories Arg.-DIVISION DIAGNOSTICO

D. MIGUEL LIGUORI

APODERADO

Abbott Laboratories Argentina S.A.

DIVISION DIAGNOSTICOS

RECOGIDA Y MANEJO DE LAS MUESTRAS

Muestras adecuadas

Con este ensayo se pueden utilizar muestras de suero y plasma. Algunos tipos de tubos con separador de gel pueden no ser los apropiados para su uso con ensayos de monitorización de fármacos; consulte la información suministrada por el fabricante de los tubos.¹⁰

- **Suero:** utilice suero recogido en tubos de vidrio o plástico, con o sin barrera de gel, mediante técnicas normalizadas de venopunción. Asegúrese de que se haya completado la formación del coágulo. Centrifugue de acuerdo con las instrucciones del fabricante de los tubos para asegurar una separación correcta de las células sanguíneas del suero.

Algunas muestras pueden tardar más tiempo del habitual en completar el proceso de coagulación, especialmente las que se obtienen de pacientes sometidos a terapia con anticoagulantes o trombolítica. Posteriormente se pueden formar coágulos de fibrina en estas muestras de suero que pueden ocasionar resultados incorrectos.

- **Plasma:** debe utilizarse plasma recogido en tubos de vidrio o de plástico mediante técnicas normalizadas de venopunción. Los anticoagulantes aceptables son heparina de litio (con o sin barrera de gel), heparina de sodio, EDTA de potasio, citrato de sodio y fluoruro de sodio/oxalato de potasio. Asegúrese de que se haya completado la formación del coágulo. Centrifugue según las instrucciones del fabricante de los tubos para asegurar una separación correcta de las células sanguíneas del plasma.

Puede que la muestra se diluya si se recoge en tubos que contienen el anticoagulante citrato. Cuando se interpreten los resultados del ensayo para estas muestras, hay que tener en cuenta la intensidad de la dilución y la necesidad de corregirla.

Si desea más información sobre los requisitos del volumen total de la muestra, consulte el apartado PARÁMETROS DEL ENSAYO de estas instrucciones de uso y el Capítulo 5 del Manual de operaciones del sistema ARCHITECT.

Almacenamiento de las muestras

Suero y plasma

Temperatura	Almacenamiento	Referencia bibliográfica
	máximo	
2 °C a 8 °C	≤ 3 meses	11, 12
-20 °C	≤ 3 meses	11

Guder et al.¹¹ recomiendan conservar las muestras congeladas a -20 °C durante el periodo máximo anteriormente mencionado.

NOTA: se debe comprobar si hay partículas en las muestras almacenadas. Si las hubiera, las muestras se deben mezclar y centrifugar adecuadamente para eliminar las partículas antes de analizarlas.

PROCEDIMIENTO

Materiales suministrados

[REF] 5P06 Theophylline Reagent Kit (equipo de reactivos)

Materiales necesarios pero no suministrados

- [REF] 5P04 TDM Multiconstituent Calibrator (calibrador multiconstituyente)
- Material de control
- Solución salina (NaCl entre 0,85% y 0,90%) para muestras que requieran dilución

Procedimiento del ensayo

Si desea una descripción detallada de cómo procesar un ensayo con los ARCHITECT cSystems, consulte el Capítulo 5 del Manual de operaciones del sistema ARCHITECT.

Procedimientos para la dilución de las muestras

Los ARCHITECT cSystems disponen de una función de dilución automática. Si desea más información, consulte el Capítulo 2 del Manual de operaciones del sistema ARCHITECT.

Suero y plasma: las muestras con valores de teofilina superiores al del calibrador más alto generan una alerta y se pueden diluir con el protocolo de dilución automática o el procedimiento de dilución manual.

Protocolo de dilución automática

Si se utiliza el protocolo de dilución automática, el sistema realiza una dilución de la muestra y corrige automáticamente la concentración multiplicando el resultado por el factor de dilución correspondiente.

Procedimiento de dilución manual

- Utilice solución salina (NaCl entre 0,85% y 0,90%) o [CAL] 1 para diluir la muestra.
- El usuario debe introducir el factor de dilución manual en la pantalla de peticiones de controles o de pacientes. El sistema utiliza este factor de dilución para corregir la concentración de manera automática multiplicando el resultado por el factor introducido.

- Si el usuario no introduce el factor de dilución, se debe multiplicar el resultado por el factor de dilución manual correspondiente antes de comunicar dicho resultado.

NOTA: no se debe comunicar el resultado de una muestra diluida si éste genera una alerta indicando que es inferior al límite inferior del intervalo de linealidad. Repita el ensayo utilizando una dilución adecuada.

Si desea información detallada sobre la petición de diluciones, consulte el Capítulo 5 del Manual de operaciones del sistema ARCHITECT.



CALIBRACIÓN

La calibración se mantiene estable durante 7 días (168 horas). Es necesario volver a realizar una calibración completa con cada nuevo número de lote de reactivos. Verifique la curva de calibración con al menos 2 controles diferentes de acuerdo con los requisitos de control de calidad establecidos para su laboratorio. Si los resultados del control están fuera de los intervalos aceptables, podría ser necesario volver a calibrar.

Si desea una descripción detallada de cómo calibrar un ensayo, consulte el Capítulo 6 del Manual de operaciones del sistema ARCHITECT.

Si desea más información sobre la estandarización del calibrador, consulte las instrucciones de uso del [REF] 5P04 TDM Multiconstituent Calibrator.

CONTROL DE CALIDAD

Según corresponda, consulte los Procedimientos Normalizados de Trabajo o el Plan de garantía de calidad de su laboratorio para los requisitos de control de calidad adicionales y las posibles medidas correctivas. Verifique los requisitos recomendados del control para el ensayo Theophylline.

- Se debe analizar un mínimo de 2 controles de concentración diferente, que se encuentren dentro del intervalo de decisión médica, cada 24 horas.
- Procese ambas concentraciones del control de calidad cada vez que cambie el cartucho.
- Si se requiere un control más frecuente, siga los procedimientos de control de calidad establecidos para su laboratorio.
- Si los resultados del control de calidad no cumplen los criterios de aceptación definidos por el laboratorio, los valores de los pacientes se considerarán dudosos. Siga los procedimientos de control de calidad establecidos para su laboratorio. Puede ser necesario calibrar de nuevo.
- Después de cambiar un lote de reactivos o calibradores, revise los resultados de control de calidad y los criterios de aceptación.

RESULTADOS

Entre los factores que pueden influir en la relación entre las concentraciones de teofilina en suero o plasma y la respuesta clínica se encuentran el tipo y la gravedad de la constricción bronquial, la edad, el tabaquismo, la dieta, el estado general de salud y el uso de otros fármacos.^{2,3}

La concentración de teofilina en suero o plasma depende del tiempo transcurrido desde la administración de la última dosis, de la forma de la dosis, del modo de administración, del tratamiento simultáneo con otros fármacos, del estado de la muestra, de la hora de recogida de la muestra y de las variaciones individuales en la absorción, distribución, biotransformación y excreción. Estos parámetros se deben tener en cuenta cuando se interpreten los resultados.²⁻⁵

Si desea más información sobre los cálculos de los resultados, consulte el Apéndice C del Manual de Operaciones del sistema ARCHITECT.

Los datos orientativos obtenidos se incluyen en los apartados VALORES ESPERADOS y CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DEL FUNCIONAMIENTO de estas instrucciones de uso. Los resultados obtenidos en otros laboratorios podrían ser distintos.

LIMITACIONES DEL PROCEDIMIENTO

Consulte los apartados RECOGIDA Y MANEJO DE LAS MUESTRAS y CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DEL FUNCIONAMIENTO de estas instrucciones de uso.

El siguiente ensayo [REF] 1E09 Theophylline se ve afectado por el ensayo [REF] 5P06 Theophylline y es necesario configurar los parámetros SmartWash a fin de evitar la contaminación por arrastre del reactivo.

Configurar [REF]	Componente	Reactivo / Ensayo	Lavado	Vol. rep
Theo	1E09	R1/R2	THEOP	345
			Delatante B al 10%	1

JORGE LUIS MARLIN
FARMACÉUTICO
COORDINADOR TÉCNICO
Abbott Laboratories Arg.-DIVISION DIAGNOSTICO

Dr. MIGUEL LIGUORI
APODERADO
Abbott Laboratories Argentina S.A.
DIVISION DIAGNOSTICOS

VALORES ESPERADOS

Suero y plasma

El ensayo Theophylline cuantifica con precisión las concentraciones de teofilina en muestras de suero o plasma humanos que contengan hasta 40 µg/ml (222 µmol/l). En la mayoría de los pacientes, las concentraciones séricas de teofilina entre 8 µg/ml y 20 µg/ml (44 µmol/l y 111 µmol/l) suprimen de forma eficaz el asma crónico y otros síntomas asociados a broncoespasmos. Las concentraciones superiores a 20 µg/ml (111 µmol/l) se asocian con frecuencia a toxicidad.¹³

NOTA: para convertir los resultados de µg/ml a µmol/l, multiplique µg/ml por 5,55.¹⁴

Algunos pacientes necesitan concentraciones en suero fuera de este intervalo para que el tratamiento sea efectivo. Por ello, el intervalo esperado se suministra tan solo como guía y los resultados individuales de los pacientes deben interpretarse junto con otros signos y síntomas clínicos. Consulte el apartado RESULTADOS de estas instrucciones de uso.

CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DEL FUNCIONAMIENTO

Los datos orientativos obtenidos se incluyen en este apartado. Los resultados obtenidos en otros laboratorios podrían ser distintos.

Especificidad

El ensayo Theophylline mide la concentración total de teofilina (unida o sin unir a proteínas) en suero y plasma. Se analizaron compuestos cuya estructura química o uso terapéutico simultáneo podrían ocasionar reactividad cruzada en el ensayo. Las concentraciones analizadas fueron iguales o superiores a las concentraciones máximas terapéuticas.

Los compuestos indicados en la tabla siguiente causaron cambios ≤ 10% en la concentración del fármaco cuando se analizaron en presencia de 15 µg/ml de teofilina.

Compuesto	Conc. analizada (µg/ml)
Paracetamol	1000
Ácido acetilsalicílico (aspirina)	1000
Carbamacepina	500
8-cloroteofilina	60
Ácido 1,3-dimetil úrico	100
1,7-dimetilxantina	100
Difilina [7-(2,3-dihidroxipropil) teofilina]	100
Efedrina	5
Etosuximida	500
Hipoxantina	100
Ácido 1-metil úrico	100
Ácido 3-metil úrico	200
1-metilxantina	50
3-metilxantina	100
7-metilxantina	100
Paraxantina	50
Fenobarbital	100
Fenitoína	200
Primidona	200
Prometacina	10
Secobarbital	25
Teobromina (8,7-dimetilxantina)	100
Ácido 1,3,7-trimetil úrico	100
Urea	1000
Ácido úrico	200
Ácido valproico	500
Xantina	100

NOTA: la cafeína, a una concentración de 100 µg/ml, causó un cambio del 12,3% en la concentración del fármaco cuando se analizó en presencia de 15 µg/ml de teofilina.

Intervalo analítico

El intervalo analítico del ensayo Theophylline en suero o plasma es de 2,0 µg/ml a 40,0 µg/ml (11,1 µmol/l a 222,0 µmol/l).

Linealidad

El ensayo Theophylline es lineal de 2,0 µg/ml a 40,0 µg/ml (11,1 µmol/l a 222,0 µmol/l). La linealidad se verificó usando el protocolo descrito en la guía EP6-A del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).¹⁵

Sensibilidad

El ensayo ARCHITECT cSystem Theophylline se ha diseñado para tener un límite de cuantificación (L_Q) ≤ 2,0 µg/ml (11,1 µmol/l). Se realizó un estudio para determinar el L_Q según el protocolo descrito en la guía EP17-A2 del CLSI.¹⁶ El L_Q es la concentración mínima a la cual el resultado de la imprecisión interensayos es tal que el CV es del 7% o la DE es de 0,7 µg/ml (3,9 µmol/l) y el sesgo se encuentra en el 10% o 1,0 µg/ml (5,6 µmol/l), medida durante un periodo largo de tiempo. Los resultados demuestran que el L_Q es de 2,0 µg/ml (11,1 µmol/l).

Recuperación de la sustancia añadida

El ensayo Theophylline se ha diseñado para tener un porcentaje de recuperación media del 100 ± 10% o ± 0,8 µg/ml de la concentración esperada en muestras con concentraciones dentro del intervalo analítico del ensayo.

Se llevó a cabo un estudio con tres muestras a las que se les añadió analito que se correlaciona con el National Institute of Standards and Technology (NIST) a concentraciones que representan los intervalos subterapéuticos, terapéuticos y tóxicos. Cada muestra se analizó en replicados de 21 con el ensayo Theophylline en un instrumento y se calculó el sesgo resultante.

Valor esperado (µg/ml)	Recuperación media (µg/ml)	Sesgo
2,5	2,45	-0,05 µg/ml
15,0	15,54	3,60%
35,0	35,03	0,09%

Sustancias interferentes

Los estudios de interferencia se realizaron con un criterio de aceptación del ± 10% de desviación respecto al valor esperado. El funcionamiento del ensayo Theophylline no se ve afectado por la presencia de las siguientes sustancias interferentes en las concentraciones máximas que se indican a continuación.

Sustancia interferente	Concentración	Valor esperado (µg/ml)	Valor obtenido (% del esperado)
Bilirrubina conjugada	30 mg/dl (513 µmol/l)	14,19	102,4
Bilirrubina sin conjugar	86 mg/dl (1129 µmol/l)	14,06	99,0
Hemoglobina	800 mg/dl (8 g/l)	14,19	98,8
Anticuerpos humanos antirotación (HAMA)	400 ng/ml (1444 mmol/l)	14,82	100,3
Seroalbúmina humana	7,5 g/dl (75 g/l)	14,19	97,4
IgG	12 g/dl (120 g/l)	14,19	95,7
Factor reumatoide	1166 U/ml (1166 KU/l)	17,73	95,3
Triglicéridos	1000 mg/dl (11,30 mmol/l)	17,73	98,0

Imprecisión

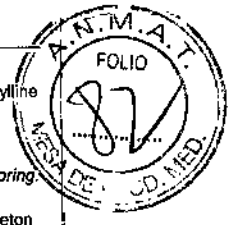
La imprecisión se determinó según se describe en el protocolo de la guía EP5-A2 del CLSI.¹⁷ Para este estudio se utilizó un control comercializado de suero humano con tres concentraciones distintas de teofilina y seis muestras de suero humano. Cada muestra se analizó por duplicado dos veces al día durante 20 días. Cada uno de los procesamientos diarios se realizó como mínimo con dos horas de diferencia entre ellos.

Criterios de aceptación: CV total ≤ 7%.

Muestra	Media (µg/ml)	Intraserial D.E.	Intraserial CV%	Procesamientos totales D.E.	Procesamientos totales CV%
Control 1	4,81	0,11	2,3	0,14	2,9
Control 2	12,46	0,17	1,4	0,31	2,5
Control 3	25,97	0,40	1,5	0,50	1,9
Paciente 1	3,50	0,08	2,2	0,11	3,3
Paciente 2	12,55	0,20	1,8	0,35	2,8
Paciente 3	13,70	0,22	1,8	0,34	2,5
Paciente 4	17,15	0,28	1,7	0,50	2,9
Paciente 5	24,48	0,43	1,8	0,77	3,1
Paciente 6	37,03	0,54	1,5	1,08	2,9

JORGE LUIS MARUN
FARMACÉUTICO
COORDINADOR TÉCNICO
Abbott Laboratories Argentina - DIVISION DIAGNOSTICO

Dr. MIGUEL LIGUORI
APODERADO
Abbott Laboratories Argentina S.A.
DIVISION DIAGNOSTICOS



Comparación de métodos

Se llevaron a cabo estudios de correlación según el protocolo de la guía EP9-A2 del GLS).¹⁸

Los resultados en suero del ensayo [REF] SP06 Theophylline se compararon con los resultados obtenidos con el ensayo [REF] 1E09 Theophylline en un ARCHITECT cSystem.

[REF] SP06 respecto a [REF] 1E09

n	103
Pendiente (Passing-Bablok)	1,07
Ordenada en el origen	-0,071
Coefficiente de correlación	0,9985
Intervalo (µg/ml)	2,5 a 36,9

BIBLIOGRAFÍA

- Hendeles L, Weinberger M, Johnson G. Monitoring serum theophylline levels. *Clin Pharmacokinet* 1978;3(4):294-312.
- Hendeles L, Weinberger M. Theophylline: therapeutic use and serum concentration monitoring. In: Taylor WJ, Finn AL, editors. *Individualizing Drug Therapy: Practical Applications of Drug Monitoring*. New York, NY: Gross, Townsend, Frank; 1981:Vol 1, 31-65.
- Hendeles L, Massanari M, Weinberger M. Theophylline. In: Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, et al, editors. *Allergy: Principles and Practice*, 3rd ed. St Louis, MO: CV Mosby; 1988:Vol 1, 673-714.
- Bierman CW, Williams PV. Therapeutic monitoring of theophylline: rationale and current status. *Clin Pharmacokinet* 1989;17(6):377-84.
- Glynn-Barnhart A, Hill M, Szeffer SJ. Sustained release theophylline preparations: practical recommendations for prescribing and therapeutic drug monitoring. *Drugs* 1988;35(6):711-26.
- US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration. 29 CFR Part 1910.1030. *Bloodborne Pathogens*.
- US Department of Health and Human Services. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*, 5th ed. Washington, DC: US Government Printing Office, December 2009.
- World Health Organization. *Laboratory Biosafety Manual*, 3rd ed. Geneva: World Health Organization, 2004.
- Sewell DL, Bove KE, Callihan DR, et al. *Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline—Third Edition (M29-A3)*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2005.
- Dasgupta A, Dean R, Saldana S, et al. Absorption of therapeutic drugs by barrier gels in serum separator blood collection tubes: volume- and time-dependent reduction in total and free drug concentrations. *Am J Clin Pathol* 1994;101(4):456-61.
- Guder WG, da Fonseca-Wollheim F, Heil W, et al. *The Quality of Diagnostic Samples*. Darmstadt, Germany: GIT Verlag; 2001:24-5.
- US Pharmacopeial Convention, Inc. General notices. In: *US Pharmacopeia National Formulary*, 1995 ed (USP 23/NF 18). Rockville, MD: The US Pharmacopeial Convention, Inc; 1994:11.
- Goldman L, Ausiello D, editors. *Cecil Medicine*, 23rd ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2008:2995.
- Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, editors. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*, 4th ed. St Louis, MO: Elsevier Saunders; 2006:2314.
- Tholen DW, Kroll M, Astles JR, et al. *Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline (EP6-A)*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2003.
- Pierson-Perry JF, Vaks JE, Durham AP, et al. *Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline—Second Edition (EP17-A2)*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2012.
- Tholen DW, Kallner A, Kennedy JW, et al. *Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline—Second Edition (EP5-A2)*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2004.
- Krouwer JS, Tholen DW, Garber CC, et al. *Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline—Second Edition (EP9-A2)*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2002.

MARCAS COMERCIALES

La familia de los ARCHITECT cSystem está compuesta por los sistemas c4000, c8000 y c16000.

ARCHITECT, c4000, c8000, c16000, cSystem y SmartWash son marcas comerciales de Abbott Laboratories en varios países.

El resto de marcas comerciales está a nombre de sus propietarios.

[Handwritten mark]

JORGE LUIS MARUN
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
Abbott Laboratories Argentina DIVISION DIAGNOSTICO

[Handwritten signature]
Dr. MIGUEL LIGUORI
APODERADO
Abbott Laboratories Argentina S.A.
DIVISION DIAGNÓSTICOS

[Handwritten mark]

82
83

Parámetros del ensayo de ARCHITECT Systems

Theophylline Suero/Plasma—Unidades convencionales y unidades SI

Configurar los parámetros de ensayos - Básicos

Básicos Calibración LavadoSmart Resultados Interpretación

Ensayo: THEOP Tipo: Fotométrico Versión: †
 Número: 2883 Disponibilidad del ensayo: Activado
 Procesar controles si cambio de: Envase

Definición de la reacción Reactivo / Muestra Chequeo de validez

Modo de reacción: Cinética ascendente
 Primaria Secundaria Tiempos de lectura
 Longitud de onda: 340 / * Principal: 20 - 23
 Última lectura requerida: 23 Flex: ___ - ___
 Rango de absorbancia: -0.1000 - 3.2000 Corrección de color: ___ - ___
 Tipo de blanco de muestra: Ninguno

Definición de la reacción Reactivo / Muestra Chequeo de validez

Reactivo: THEOP Volumen de reactivo: R1 141 R2 47
 Diluyente: Sol. salina Volumen de agua: ___ - ___
 Modo dispensación diluyente: Tipo 0 Modo de dispensación: Tipo 0 Tipo 0

Dilución	Muestra	Muestra diluida	Diluyente	Agua	Factor de dilución	Dilución por defecto
ESTÁNDAR:	6.7	___	___	___	1:1.00	<input checked="" type="radio"/>
DII 1:	25.0	13.4	75	___	1:2.07	<input type="radio"/>

Definición de la reacción Reactivo / Muestra Chequeo de validez

Verif. de reacción: Ninguno

Linealidad cinética %: ___

Configurar los parámetros de ensayo - Calibración

Básicos Calibración LavadoSmart Resultados Interpretación

Ensayo: THEOP Método de calibración: Polinómica a tramos

Calibradores Volúmenes Intervalos Chequeo de validez

Conjunto de calibradores: Nivel de calibrador: Concentración:
 TDMCC Blanco: TDMCC1 g†
 Cal 1: TDMCC2 ††
 Replicados: 2 [Rango 1 - 3] Cal 2: TDMCC3 ††
 Cal 3: TDMCC4 ††
 Cal 4: TDMCC5 ††
 Cal 5: TDMCC6 ††
 Cal 6: Ninguno

Calibradores Volúmenes Intervalos Chequeo de validez

Calibrador: TDMCC

Nivel de calibrador	Muestra	Muestra diluida	Diluyente	Agua
Blanco: TDMCC1	6.7	___	___	___
Cal 1: TDMCC2	6.7	___	___	___
Cal 2: TDMCC3	6.7	___	___	___
Cal 3: TDMCC4	6.7	___	___	___
Cal 4: TDMCC5	6.7	___	___	___
Cal 5: TDMCC6	6.7	___	___	___
Cal 6: Ninguno	___	___	___	___

Calibradores Volúmenes Intervalos Chequeo de validez

Intervalos para calibración:
 intervalo calibración completa: 168 (horas)
 Tipo calibración:
 Tipo de ajuste: Ninguno

Calibradores Volúmenes Intervalos Chequeo de validez

Rango absorbancia del blanco: ___ - ___
 Amplitud: Blanco - Blanco
 Rango de amplitud de absorbancia: ___ - ___
 Factor de calibración esperado: 0.00
 Tolerancia (%) del factor de calibración esperado: 0

Configurar los parámetros de ensayos - LavadoSmart

Básicos Calibración LavadoSmart Resultados Interpretación

Ensayo: THEOP

Componente Reactivo / Ensayo Lavado Volumen Replicados

Theophylline Suero/Plasma—Unidades convencionales

Configurar los parámetros de ensayos - Resultados

Básicos Calibración LavadoSmart Resultados Interpretación

Ensayo: THEOP Número del ensayo: 2883

Intervalo de dilución preprogramado: Unidades para el resultado: ug/mL
 Lim. bajo linealidad: 2.0
 Lim. alto linealidad: 40.0

Rangos especificados para el sexo y la edad:
 Sexo Edad (años/días) Normal Extremo
 Ambos 0 - 130 (A) 8.0 - 20.0

Configurar las unidades de resultados

Ensayo: THEOP
 Versión: †

Unidades para el resultado: ug/mL
 Número de decimales: 1 [Rango 0 - 4]
 Factor de correlación: 1.0000
 Ordenada en el origen: 0.0000

Theophylline Suero/Plasma—Unidades SI

Configurar los parámetros de ensayos - Resultados

Básicos Calibración LavadoSmart Resultados Interpretación

Ensayo: THEOP Número del ensayo: 2883

Intervalo de dilución preprogramado: Unidades para el resultado: umol/L
 Lim. bajo linealidad: 11.1
 Lim. alto linealidad: 222.0

Rangos especificados para el sexo y la edad:
 Sexo Edad (años/días) Normal Extremo
 Ambos 0 - 130 (A) 44.0 - 111.0

Configurar las unidades de resultados

Ensayo: THEOP
 Versión: †

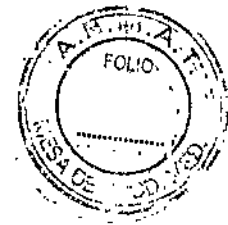
Unidades para el resultado: umol/L
 Número de decimales: 1 [Rango 0 - 4]
 Factor de correlación: 1.0000
 Ordenada en el origen: 0.0000

- † Las versiones pueden variar debido a las diferencias en los sistemas de analizadores y a las configuraciones de las unidades.
- * La longitud de onda secundaria del sistema c8000 es de 412 nm; la longitud de onda secundaria de los sistemas c4000 y c16000 es de 418 nm.
- ‡ Muestra el número de decimales definido en el campo del parámetro "Número de decimales".
- ‡‡ Consulte la concentración indicada en el etiquetado del calibrador o en la hoja de valores. Estos valores se definen en la pantalla "Configuración del conjunto de calibradores".

A

JORGE LUIS MARUN
 FARMACEUTICO
 CO-DIRECTOR TECNICO
 Abbott Laboratories, DIVISION DIAGNOSTICO

Dr. MIGUEL LIGUORI
 APODERADO
 Abbott Laboratories Argentina S.A.
 DIVISION DIAGNOSTICOS



B



Símbolos utilizados

CAL 1	Callibrador 1
CONTAINS: AZIDE	Contiene azida sódica. En contacto con ácidos libera gases muy tóxicos.
DISTRIBUTED IN THE USA BY	Distribuido en EE. UU. por
EC REP	Representante autorizado en la Unión Europea
FOR USE WITH	Identifica los productos que se deben usar conjuntamente
INFORMATION FOR USA ONLY	Información de interés sólo para EE. UU.
IVD	Producto sanitario para diagnóstico <i>in vitro</i>
LOT	Número de lote
PRODUCT OF USA	Producto de EE. UU.
R1	Reactivo 1
R2	Reactivo 2
REF	Número de referencia/ número de catálogo
SN	Número de serie
1	Consulte las instrucciones de uso
Factory	Fabricante
2	Contenido suficiente para
Temp	Limitación de temperatura
Exp	Fecha de caducidad

THEOPHYLLINE
REF 5P06-21

Asistencia técnica: póngase en contacto con el representante de Abbott Diagnostics o busque la información de contacto para su país en www.abbottdiagnostics.com.

CE  **Microgenics Corporation**
46500 Kato Road
Fremont, CA 94538 USA

EC REP Thermo Fisher Scientific Oy
Ratastie 2, P.O. Box 100
01621 Vantaa, Finland
Tel: +358-9-329100
Fax: +358-9-32910300

DISTRIBUTED IN THE USA BY

Abbott Laboratories
Abbott Park, IL 60064 USA

Julio 2014

JORGE LUIS MARUN
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
Abbott Laboratories Argentina DIVISION DIAGNOSTICO

Dr. MIGUEL LIGUORI
APODERADO
Abbott Laboratories Argentina S.A.
DIVISION DIAGNOSTICOS

PROYECTO DE RÓTULO INTERNO

-11044103



Theophylline **IVD** **REF**
• **R1** 18 ml.
Anticuerpos monoclonales antiteofilina < 1,0%

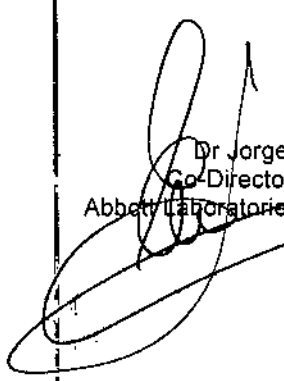
LOTE N°
VTO:
CONSERVAR: 2 - 8°C

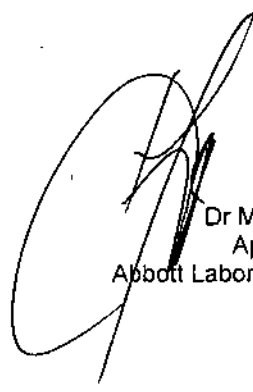
Theophylline **IVD** **REF**
• **R2** 8 ml.
Teofilina marcada con
glucosa-6-fosfato deshidrogenasa < 1,0 %

LOTE N°
VTO:
CONSERVAR: 2 - 8°C

C

A


Dr Jorge Marun
Co-Director Técnico
Abbott Laboratories Argentina S.A.


Dr Miguel Liguori
Apoderado
Abbott Laboratories Argentina S.A.

LABORATORIOS ARGENTINA S.A.
DIVISION DIAGNOSTICOS
APODERADO
MIGUEL LIGUORI

THEOP

Theophylline

For the in vitro quantitative measurement of theophylline in human serum or plasma.

R1

Anti-theophylline monoclonal antibodies (mouse) < 1.0%

R2

Theophylline-labeled glucose-6-phosphate dehydrogenase < 1.0%

DISTRIBUTED IN THE USA BY

Abbott Laboratories
Abbott Park, IL 60064 USA

LABORATORIOS ARGENTINA S.A.
DIVISION DIAGNOSTICOS
APODERADO
MIGUEL LIGUORI

R

REF 5P06-21

300

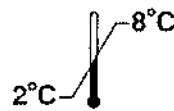
FOR USE WITH
ARCHITECT

IVD **CE**

Theophylline

R1 3 x 18 mL

R2 3 x 8 mL



Microgenics Corporation
46500 Kato Road
Fremont, CA 94538 USA

EC/REP

Thermo Fisher Scientific Oy
Ratastie 2, P.O. Box 100
01621 Vantaa, Finland
Tel: +358-9-329100
Fax: +358-9-32910300

PRODUCT OF USA

CONTAINS: AZIDE



www.abbottdiagnostics.com/IFU R04



Exp. 2099-12-31

LOT

12345M100

(01)00380740102715 (17)991231

(10)12345M100 (240)5P0621



306845/R03

IMPORTADO Y DISTRIBUIDO POR:
ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A.
Ing. Butty 240 P12 (C1001AFE) C.A.B.A.
Dep: Ing. Pienovi 104 - Avell - Prov. Bs. As.
Número Lista: xxxxx
Elaborado en : EEUU
DIR. TEC.: Farna. Mónica E. Yoshida
AUTORIZADO POR A.N.M.A.T.
CERT. N°:

Abbott

1104





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:1-47-3110-3169/14-3

Se autoriza a la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A. a importar y comercializar el Producto para Diagnóstico de uso "in vitro" denominado THEOPHYLLINE / PARA LA DETERMINACIÓN CUANTITATIVA DE TEOFILINA EN SUERO O PLASMA HUMANO CON LOS ANALIZADORES ARCHITECT C SYSTEMS, en envases PARA 300 DETERMINACIONES,CONTIENE: R1:3 x 18 ml , R2: 3 x 8 ml.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: MICROGENICS CORPORATION 46500 KATO ROAD FREEMONT, CA 94538 USA. Período de vida útil: 18 (DIECIOCHO) meses conservados entre 2 - 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: **008481**

ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA.

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

Buenos Aires, **07 OCT 2016**

Firma y sello