



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2017 - Año de las Energías Renovables

**Disposición**

**Número:** DI-2017-10519-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Lunes 9 de Octubre de 2017

**Referencia:** 1-47-3110-557/17-1

VISTO el expediente N° 1-47-3110-557/17-1 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 **Elecsys Sirolimus**.

Que en el expediente de referencia 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 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 Dirección Nacional de Productos Médicos ha tomado la intervención de su competencia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el RPPTM del producto médico objeto de la solicitud.

Que la presente se dicta en virtud de las facultades conferidas por los Decretos N° 1490/92 y el Decreto N° 101 de fecha 16 de diciembre de 2015.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica (RPPTM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) del producto médico para diagnóstico de uso in vitro denominado: **Elecsys Sirolimus** de acuerdo a lo solicitado por la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I. (División Diagnóstica) con los datos característicos que figuran al pie de la presente.

ARTÍCULO 2º.- Autorízase los textos de los proyectos de rótulos y Manual de Instrucciones que obran en el documento N° IF-2017-22051949-APN-DNPM#ANMAT.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos e instrucciones de uso autorizados deberá figurar la leyenda “Autorizado por la ANMAT PM-740-534”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la normativa vigente.

ARTÍCULO 4º.- Extiéndase el Certificado de Autorización e Inscripción en el RPPTM con los datos característicos mencionados en esta Disposición.

ARTÍCULO 5º.- Regístrese. Inscribese en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica al nuevo producto. Por el Departamento de Mesa de Entrada, notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición, conjuntamente con rótulos e instrucciones de uso autorizados y Certificado mencionado en el artículo 4º. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERISTICOS

Nombre comercial: **Elecsys Sirolimus** .

Indicación de uso: Inmunoensayo de electroquimioluminiscencia destinado a la detección cuantitativa in vitro del sirolimus en sangre total humana con el instrumento cobas e 801.

Forma de presentación: Envases por 100 determinaciones, conteniendo: 1 cartucho integral de reactivo (Reactivo M: Micropartículas recubiertas x 6.1 ml, Reactivo R1: Anticuerpo anti-sirolimus-biotina x 9.9 ml y Reactivo R2: Derivado de sirolimus marcado con quelato de Rutenio x 6.8 ml) .

Período de vida útil y condición de conservación: 15 (QUINCE) meses desde la fecha de elaboración conservado entre 2 y 8°C.

Condición de venta: venta a Laboratorios de análisis clínicos por hallarse en las condiciones establecidas en la Ley N° 16.463 y Resolución Ministerial N° 145/98

Nombre y dirección del fabricante: ROCHE DIAGNOSTICS GmbH. Sandhofer Strasse 116; D-68304

Mannheim (ALEMANIA) .

Expediente N° 1-47-3110-557/17-1

Digitally signed by LEDE Roberto Luis  
Date: 2017.10.09 10:39:38 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede  
SubAdministrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2017.10.09 10:39:45 -0300

# **PROYECTO DE MANUAL DE INSTRUCCIONES**

IF-2017-22051949-APN-DNPM#ANMAT

REF

07027834190



07027834500



100

SYSTEM

cobas e 801

## Español

### Información del sistema

|                  |                            |
|------------------|----------------------------|
| Nombre abreviado | ACN (código de aplicación) |
| SRL              | 10129                      |

### Uso previsto

Test inmunológico in vitro para la determinación cuantitativa del sirolimus en sangre total humana. El test se emplea como ayuda en el manejo de pacientes con trasplante de riñón bajo tratamiento con sirolimus.

Este inmunoensayo "ECLIA" (electrochemiluminescence immunoassay) de electroquimioluminiscencia está concebido para ser utilizado en el inmunoanalizador cobas e 801.

### Generalidades

El sirolimus (conocido también como rapamicina) es un antibiótico macrocíclico producido por la bacteria *Streptomyces hygroscopicus*. Fue descubierto por primera vez en muestras de tierra tomadas de la Isla de Pascua (Rapa Nui). El sirolimus se desarrolló inicialmente como antifúngico. En 1988 se identificaron sus propiedades inmunodepresoras. En 1999, la FDA aprobó el uso de sirolimus en la prevención del rechazo del trasplante de riñón. Los inhibidores de mTOR tales como el sirolimus y el everolimus ayudan a reducir la exposición de los pacientes trasplantados a los inhibidores de la calcineurina, lo cual puede limitar la toxicidad renal en los pacientes que no han recibido un trasplante renal y mejorar la supervivencia a largo plazo del aloinjerto en los pacientes con trasplante renal.<sup>1,2</sup>

El sirolimus es un inhibidor de las señales de proliferación y bloquea las señales de transducción inducidas por los factores de crecimiento que median la división celular en respuesta a aloantígenos. Una vez que ha entrado en la célula, el sirolimus se une a la abundante inmunofilina FKBP-12, que también actúa como receptor citosólico para el tacrolimus. El complejo sirolimus-FKBP-12 se une a mTOR, que tiene las dos funciones principales siguientes: 1) activación de una quinasa p70 S6, una enzima clave en la transducción de señales que da lugar a la síntesis de ADN, y 2) unión del factor de iniciación eucariota 4E (eIF-4E) a la proteína fosforilada termoestable y acidoestable I (PHAS-I), una vía que interviene más bien en la síntesis de proteínas. Al unirse a mTOR, el sirolimus bloquea su función y, de esta forma, inhibe la activación de la quinasa 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>1,3</sup>

La concentración máxima ( $C_{max}$ ) se alcanza aproximadamente 2 horas después de la administración del sirolimus. Después de su absorción, el sirolimus circulante se une extensamente (aproximadamente en un 92 %) a proteínas plasmáticas. El sirolimus es un sustrato de la enzima CYP3A4 y de la glucoproteína P y se metaboliza extensamente en el hígado y en la pared intestinal; además, es transportado desde los enterocitos del intestino delgado de vuelta a la luz intestinal. El sirolimus se metaboliza mediante O-desmetilación y/o hidroxilación en 7 metabolitos principales que son identificables en la sangre total; el profármaco contribuye en > 90 % de la actividad inmunodepresora. Se calcula que la semivida de eliminación del sirolimus después de dosis múltiples en pacientes estables con trasplantes renales es de aproximadamente 60 horas.<sup>4</sup>

Los efectos secundarios frecuentes son hipertensión, hiperlipidemia, anemia, trombocitopenia, trastornos electrolíticos (hipopotasemia e hipofosfatemia), edema periférico, dolor abdominal, artralgia, trastornos cutáneos, piroxia, cefalea, náuseas, diarrea o estreñimiento y una incidencia más alta de linfocitos.<sup>5</sup>

Es necesaria la monitorización farmacoterapéutica de las concentraciones mínimas (C0) de sirolimus, especialmente debido a la amplia variabilidad interindividual e intraindividual del comportamiento farmacocinético del fármaco.<sup>2,6</sup> Se acepta de forma general que la muestra predosis (concentración mínima o C0) es un buen reflejo de la exposición total medida por el área bajo la curva de concentración respecto del tiempo (AUC). Se ha demostrado una buena correlación entre las concentraciones C0 y el AUC del sirolimus. Esto también sucede cuando el fármaco se utiliza en combinación con ciclosporina o tacrolimus.<sup>7,8</sup>

Una razón fundamental para monitorizar la concentración del fármaco es que la posología no es un buen factor predictivo de la exposición al fármaco. Dado que el aclaramiento del sirolimus se aproxima al flujo sanguíneo hepático, debe reducirse la dosis en función de las concentraciones medidas de sirolimus en pacientes con disfunción hepática. También se requiere una estrecha monitorización farmacológica debido a que el sirolimus es metabolizado por la isoenzima del citocromo P450-3A4, que metaboliza muchos otros fármacos, por lo que es sensible a las interacciones fármaco fármaco. Existen numerosos datos sobre interacciones farmacológicas que podrían causar un aumento o una disminución de las concentraciones sanguíneas de sirolimus, como las notificadas para la ciclosporina y el tacrolimus.<sup>7</sup>

### Principio del test

#### Precipitación manual:

Antes de realizar el test Elecsys Sirolimus, 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 sirolimus y la precipitación de la mayoría de las proteínas sanguíneas. Tras centrifugar las muestras **pretratadas**, se obtiene un sobrenadante con sirolimus que se analiza con el test Elecsys Sirolimus.

Principio de competición. Duración total del test: 18 minutos.

- 1.ª incubación: Al incubar 21  $\mu$ L de la muestra pretratada con un anticuerpo biotinilado anti-sirolimus se forma un inmunocomplejo cuya cantidad depende de la concentración del analito en la muestra.
- 2.ª incubación: Tras la adición de micropartículas recubiertas con estreptavidina y de un derivado de sirolimus marcado con quelato de rutenio<sup>9</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 medida donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con ProCell II M. Al aplicar una corriente eléctrica controlada se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador.
- Los resultados se determinan mediante una curva de calibración generada específicamente para el instrumento a partir de una calibración a 2 puntos y una curva máster suministrada a través de cobas link.

a) Quelato Tris(2,2'-bipiridina)rutenio(II) (Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup>)

### Reactivos - Soluciones de trabajo

El cobas e pack está etiquetado como SRL.

- M Micropartículas recubiertas de estreptavidina, 1 frasco, 6.1 mL:  
Micropartículas recubiertas de estreptavidina: 0.72 mg/mL,  
conservante.
- R1 Anticuerpo anti-sirolimus-biotina, 1 frasco, 9.9 mL.  
Anticuerpo biotinilado monoclonal anti-sirolimus (conejo) 35  $\mu$ g/L;  
tampón fosfato 100 mmol/L, pH 7.8; conservante.
- R2 Derivado de sirolimus-Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup>, 1 frasco, 6.8 mL:  
Derivado de sirolimus 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).

IF-2017-22051949-APN-DNPM#ANMAT

## 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 está disponible a través de **cobas link**.

## Conservación y estabilidad

Conservar a 2-8 °C.

No congelar.

Conservar el **cobas e** pack 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 |
| en el analizador <b>cobas e</b> 801 | 16 semanas                           |

## Obtención y preparación de las muestras

Sólo se ha analizado 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 el análisis se retrasa más de 7 días, conservar las muestras congeladas a -20 °C ( $\pm 5$  °C) o a temperaturas inferiores 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 o en un agitador de rodillos o de balanceo. Examinar las muestras visualmente. Si se observa 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.

Se debe garantizar una temperatura de 20-25 °C para la medición de muestras y calibradores.

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 asegurar el margen de estabilidad de 30 minutos.**

**En caso de repetición del test, debe repetirse 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] 06327982190, Sirolimus CalSet para 6 x 1.0 mL
- [REF] 05889081190, PreciControl ISD, 3 x 3.0 mL
- [REF] 11776576322, CalSet Vials, 2 x 56 frascos vacíos de cierre hermético
- [REF] 07299001190, Diluent Universal, 45.2 mL de diluyente para muestras

- Equipo usual de laboratorio
- Pipetas de precisión (emplear exclusivamente pipetas de desplazamiento positivo para manipular el reactivo de pretratamiento de muestra ISD Sample Pretreatment reagent)
- Tubos de microcentrifuga (capacidad de 2.0 mL)
- Microcentrifuga (como mínimo 10000 g)
- Agitador vórtex
- Agitador de rodillos o de balanceo
- Analizador **cobas e** 801

## Accesorios para el analizador **cobas e** 801:

- [REF] 06908799190, ProCell II M, 2 x 2 L solución de sistema
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L de solución detergente para la célula de medida
- [REF] 07485409001, Reservoir Cups, 8 recipientes para ProCell II M y CleanCell M
- [REF] 06908853190, PreClean II M, 2 x 2 L de solución de lavado
- [REF] 05694302001, Bandeja de Assay Tip/Assay Cup, 6 x 6 bandejas, cada una con 105 cubetas y 105 puntas de pipeta (3780 determinaciones), 3 cartones de residuos sólidos
- [REF] 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 recipientes para la solución de limpieza ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean para la unidad de detección Liquid Flow Cleaning Detection Unit
- [REF] 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 recipiente para la solución de limpieza ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean para la unidad de prelavado Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
- [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, los controles y/o las muestras. **Las siguientes notas técnicas constituyen una parte esencial de las instrucciones y deben leerse detenidamente antes de completar cada operación.** Seguir los pasos 1 a 7 para pretratar los calibradores, los controles y/o las muestras.

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

IF-2017-22051949-APN-DNPM#ANMAT

| Pasos   | Notas técnicas  |
|---|---|
| 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. | <p>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.</p> <p>La mezcla de muestra y reactivo debe ser completamente homogénea inmediatamente después de agitar en el vórtex. Examinar visualmente.</p>  |
| 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 aparecer turbio o rojo. Si el sobrenadante tiene un color rojo, debe desecharse y sustituirse por una muestra recién extraída.   |
| 7. Transferir cada sobrenadante directamente en un frasco apropiado que debe taparse enseguida. Las muestras están listas para ser analizadas.  | <p>Las muestras pretratadas pueden conservarse en tubos cerrados hasta 4 horas a temperatura ambiente.</p> <p><b>Advertencia:</b></p> <p><b>Debido a los efectos de evaporación, se recomienda procesar las muestras pretratadas en los 30 minutos siguientes a la apertura de los tubos y la carga de las muestras en el sistema. Evitar retrasos entre la colocación y la medición de las muestras pretratadas para asegurar el margen de estabilidad de 30 minutos.</b></p> <p><b>Esto es más fácil si las muestras de sirolimus se analizan en serie:</b></p> <p><b>Basándose en un tiempo promedio de procesamiento automático de las muestras, no pueden colocarse en el analizador más de 35 muestras de sirolimus por célula de medida calibrada.</b></p> |

### 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.

Colocar el **cobas e** pack refrigerado (a 2-8 °C) en el gestor de reactivos (reagent manager). Evitar la formación de espuma. El analizador realiza automáticamente los procesos de atemperar, abrir y tapar el **cobas e** pack.

### Calibración

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

La curva máster predefinida es adaptada al analizador a través del CalSet correspondiente.

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

**Intervalo de calibraciones:** Efectuar la calibración una vez por lote con reactivos frescos de un **cobas e** pack registrado como máximo 24 horas antes en el analizador. Se recomienda repetir la calibración:

- después de 28 días si se trata del mismo lote de reactivos
- después de 28 días (al emplear el mismo **cobas e** pack en el analizador)
- en caso necesario: por ejemplo, si el control de calidad se encuentra fuera del intervalo definido

### Control de calidad

Efectuar el control de calidad con PreciControl ISD.

**PreciControl ISD debe pretratarse inmediatamente antes de efectuar la medición.**

Adicionalmente pueden emplearse otros controles apropiados.

Los controles de los diferentes intervalos de concentración deberían efectuarse junto con el test en determinaciones simples por lo menos 1 vez cada 24 horas, con cada **cobas e** pack y después de cada calibración.

Adaptar los intervalos y límites de control a los requisitos individuales del laboratorio. Los resultados deben estar dentro de los límites definidos. Cada laboratorio debería establecer medidas correctivas a seguir en caso de que los valores se sitúen fuera de los límites definidos.

Si fuera necesario, repetir la medición de las muestras en cuestión.

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

### Cálculo

El analizador calcula automáticamente la concentración de analito de cada muestra (en ng/mL, nmol/L o µg/L).

Factores de conversión:  $\text{ng/mL} \times 1.0 = \mu\text{g/L}$

$\text{ng/mL} \times 1.0939 = \text{nmol/L}$

### Limitaciones del análisis - interferencias

Se analizaron los efectos de las siguientes sustancias endógenas y los siguientes compuestos farmacéuticos sobre el funcionamiento del test sin que se hayan observado interferencias.

#### Sustancias endógenas

| Sustancia                              | Concentración analizada                |
|--|--|
| Albumina                               | $\leq 7.0$ g/dL                        |
| Bilirrubina                            | $\leq 1129$ µmol/L o $\leq 66.0$ mg/dL |
| Biotina                                | $\leq 287$ nmol/L o $\leq 70.0$ ng/mL  |
| Colesterol                             | $\leq 500$ mg/dL                       |
| HARA (anticuerpos humanos anti-conejo) | $\leq 10.0$ µg/mL                      |
| Hematocrito                            | 15-60 %                                |
| IgG                                    | $\leq 7.0$ g/dL                        |
| IgM                                    | $\leq 1.0$ g/dL                        |
| IgA                                    | $\leq 1.6$ g/dL                        |
| Intralipid                             | $\leq 2000$ mg/dL                      |
| Factores reumatoides                   | hasta 1200 UI/mL                       |
| Úrico, ácido                           | $\leq 30.0$ mg/dL                      |

Criterio: Para concentraciones de entre 0.50-3.0 ng/mL se obtuvo una desviación de  $\leq 0.60$  ng/mL. Para concentraciones  $> 3.0$  ng/mL se obtuvo una desviación de  $\leq \pm 20$  %.

En pacientes en tratamiento con altas dosis de biotina ( $> 5$  mg/día), no recoger la muestra antes de transcurridas como mínimo 8 horas tras la última administración.

#### Compuestos farmacéuticos

Se analizaron in vitro 16 fármacos de uso extendido sin encontrar interferencias con el presente ensayo.

Se analizaron adicionalmente los siguientes fármacos especiales. Debido a la reactividad cruzada con el everolimus, el cambio de un fármaco a otro podría dar lugar a una sobreestimación de las concentraciones sanguíneas.

del inmunodepresor actualmente administrado. Por consiguiente, no utilice muestras de pacientes en tratamiento con everolimus o en transición de everolimus a sirolimus. El período de transición aproximado puede calcularse por la semivida del fármaco eliminado, de manera que, por ejemplo, el 12.5 % de un fármaco permanece después de 3 veces la semivida.<sup>3</sup>

## Fármacos especiales

| Fármaco                            | Concentración analizada |
|------------------------------------|-------------------------|
| Aciclovir                          | 3.2 µg/mL               |
| Anfotericina B                     | 5.8 µg/mL               |
| Ciprofloxacino                     | 7.4 µg/mL               |
| K <sub>2</sub> -EDTA               | 6 mg/mL                 |
| K <sub>3</sub> -EDTA               | 6 mg/mL                 |
| Eritromicina                       | 20 mg/dL                |
| Fluconazol                         | 30 µg/mL                |
| Flucitosina                        | 40 µg/mL                |
| Ganciclovir                        | 1000 µg/mL              |
| Gentamicina                        | 12 mg/dL                |
| Itraconazol                        | 10 µg/mL                |
| Kanamicina                         | 100 µg/mL               |
| Ketoconazol                        | 50 µg/mL                |
| Lidocaína                          | 6 mg/dL                 |
| Glucurónido del ácido micofenólico | 1800 µg/mL              |
| Ácido micofenólico                 | 500 µg/mL               |
| Nitrofurantoína                    | 6 µg/mL                 |
| Fenobarbital                       | 15 mg/dL                |
| Espectinomicina                    | 100 µg/mL               |
| Sulfometoxazol                     | 200 µg/mL               |
| Tacrolimus                         | 60 ng/mL                |
| Tobramicina                        | 2 mg/dL                 |
| Trimetoprima                       | 40 µg/mL                |
| Vancomicina                        | 6 mg/dL                 |

En casos aislados pueden presentarse interferencias por títulos extremadamente altos de anticuerpos dirigidos contra anticuerpos específicos del analito, la estreptavidina o el rutenio. Estos efectos se han minimizado gracias a un adecuado diseño del test.

Para el diagnóstico, los resultados del test siempre deben interpretarse teniendo en cuenta la anamnesis del paciente, el análisis clínico así como los resultados de otros exámenes.

## Límites e intervalos

### Intervalo de medición

0.5-30.0 ng/mL (definido por el Límite de Detección y el máximo de la curva máster). Los valores inferiores al Límite de Detección se indican como < 0.5 ng/mL. Los valores superiores al intervalo de medición se indican como > 30.0 ng/mL.

### Límites inferiores de medición

Límite de Blanco, Límite de Detección y Límite de Cuantificación

Límite de Blanco = 0.4 ng/mL

Límite de Detección = 0.5 ng/mL

Límite de Cuantificación = 1.5 ng/mL

El Límite de Blanco, el Límite de Detección y el Límite de Cuantificación fueron determinados cumpliendo con los requerimientos EP17-A2 del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI - Clinical and Laboratory Standards Institute).

El Límite de Blanco es el valor del percentil 95 obtenido a partir de  $n \geq 60$  mediciones de muestras libres de analito en varias series independientes. El Límite de Blanco corresponde a la concentración por

debajo de la cual se encuentran, con una probabilidad del 95 %, las muestras sin analito.

El Límite de Detección se determina basándose en el Límite de Blanco y en la desviación estándar de muestras de baja concentración. El Límite de Detección corresponde a la menor concentración de analito detectable (valor superior al Límite de Blanco con una probabilidad del 95 %).

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

## Dilución

Las muestras con concentraciones de sirolimus superiores al intervalo de medición pueden diluirse manualmente 1:2 con Diluent Universal antes de efectuar el procedimiento de pretratamiento manual. La concentración de la muestra diluida debe superar los 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 sirolimus en sangre total. Para determinar la concentración óptima de sirolimus en sangre deben considerarse numerosos factores, como la complejidad del estado clínico, las diferentes sensibilidades individuales frente a los efectos inmunosupresores y nefrotóxicos del sirolimus, la coadministración de otros inmunosupresores, el tipo de trasplante, el tiempo transcurrido desde el trasplante y otros factores. Los valores individuales de sirolimus 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. Se deben establecer los intervalos para cada ensayo comercial empleado.

## Datos específicos de funcionamiento del test

A continuación, se indican los datos representativos de funcionamiento del analizador. 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 (EP05-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 801 |                |               |         |                         |         |
|------------------------|----------------|---------------|---------|-------------------------|---------|
| Muestra                | Media<br>ng/mL | Repetibilidad |         | Precisión<br>intermedia |         |
|                        |                | DE<br>ng/mL   | CV<br>% | DE<br>ng/mL             | CV<br>% |
| MMH <sup>b)</sup> 1    | 1.27           | 0.062         | 4.9     | 0.087                   | 6.8     |
| MMH 2                  | 4.62           | 0.178         | 3.8     | 0.263                   | 5.7     |
| MMH 3                  | 13.0           | 0.429         | 3.3     | 0.571                   | 4.4     |
| MMH 4                  | 22.8           | 0.965         | 4.2     | 1.03                    | 4.5     |
| MMH 5                  | 26.5           | 1.00          | 3.8     | 1.15                    | 4.3     |
| PreciControl ISD 1     | 3.66           | 0.124         | 3.4     | 0.167                   | 4.6     |
| PreciControl ISD 2     | 9.42           | 0.251         | 2.7     | 0.345                   | 3.7     |
| PreciControl ISD 3     | 17.0           | 0.517         | 3.0     | 0.646                   | 3.8     |

b) MMH = Mezcla de Muestras Humanas

## Comparación de métodos

a) Una comparación del test Elecsys Sirolimus, [REF] 06327974190 (y) y un inmunoensayo automatizado (x) con muestras clínicas generó las siguientes correlaciones:

Número de muestras medidas: 119

Passing/Bablok<sup>9</sup>

Regresión de Deming ponderada

$y = 0.916x + 0.743$  IF-2017-22051949-APN-DNPM#ANMAT

# Elecsys Sirolimus

 $\tau = 0.828$ 
 $r = 0.967$ 

Las concentraciones de las muestras se situaron entre 2.2 y 20.5 ng/mL.

b) Una comparación del test Elecsys Sirolimus, [REF] 06327974190 (y) con un método LC-MS-MS (x) con muestras clínicas generó las siguientes correlaciones:

Número de muestras medidas: 120

Passing/Bablok<sup>9</sup>

Regresión de Deming ponderada

 $y = 1.03x + 0.625$ 
 $y = 1.13x + 0.058$ 
 $\tau = 0.832$ 
 $r = 0.977$ 

Las concentraciones de las muestras se situaron entre 1.1 y 18.1 ng/mL.

## Especificidad analítica

| Metabolito              | Concentración máxima añadida ng/mL | Reactividad cruzada máxima <sup>c)</sup> % |
|-------------------------|------------------------------------|--|
| 11-hidroxi-sirolimus    | 25                                 | 2.9  |
| 12-hidroxi-sirolimus    | 25                                 | 10.4                                       |
| 16-O-desmetil-sirolimus | 25                                 | 1.8  |
| 27-O-desmetil-sirolimus | 25                                 | 65.0                                       |
| 39-O-desmetil-sirolimus | 25                                 | 108.6                                      |

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

## Referencias bibliográficas

- Sehgal SN. Sirolimus: its discovery, biological properties, and mechanism of action. *Transplant Proc* 2003;35(Suppl 3A):7S-14S. Review.
- Halleck F, Duerr M, Waiser J, et al. An evaluation of sirolimus in renal transplantation. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2012;8(10):1337-1356.
- Augustine JJ, Bodziak KA, Hricik DE. Use of sirolimus in solid organ transplantation. *Drugs* 2007;67(3):369-391.
- Wyeth Pharms INC. Rapamune Package Insert. Available at: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/021083s044s047,021083s044s047lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021083s044s047,021083s044s047lbl.pdf) [Last accessed 06-Jun-2014].
- Merkel S, Mogilevskaia N, Mengel M, et al. Side effects of sirolimus. *Transplant Proc* 2006;38:714-715.
- Aspeslet LJ, Yatscoff RW. Requirements for therapeutic drug monitoring of sirolimus, an immunosuppressive agent used in renal transplantation. *Clin Ther* 2000;22 Suppl B, B86-B92.
- Holt DW, Denny K, Lee TD, et al. Therapeutic monitoring of sirolimus: its contribution to optimal prescription. *Transplant Proc* 2003;35(Suppl 3A):157S-161S.
- Kahan BD, Napoli KL, Kelly PA, et al. Therapeutic drug monitoring of sirolimus: correlations with efficacy and toxicity. *Clin Transplantation* 2000;14:97-109.
- 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 metodías 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.

© 2016, Roche Diagnostics



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



IF-2017-22051949-APN-DNPM#ANMAT

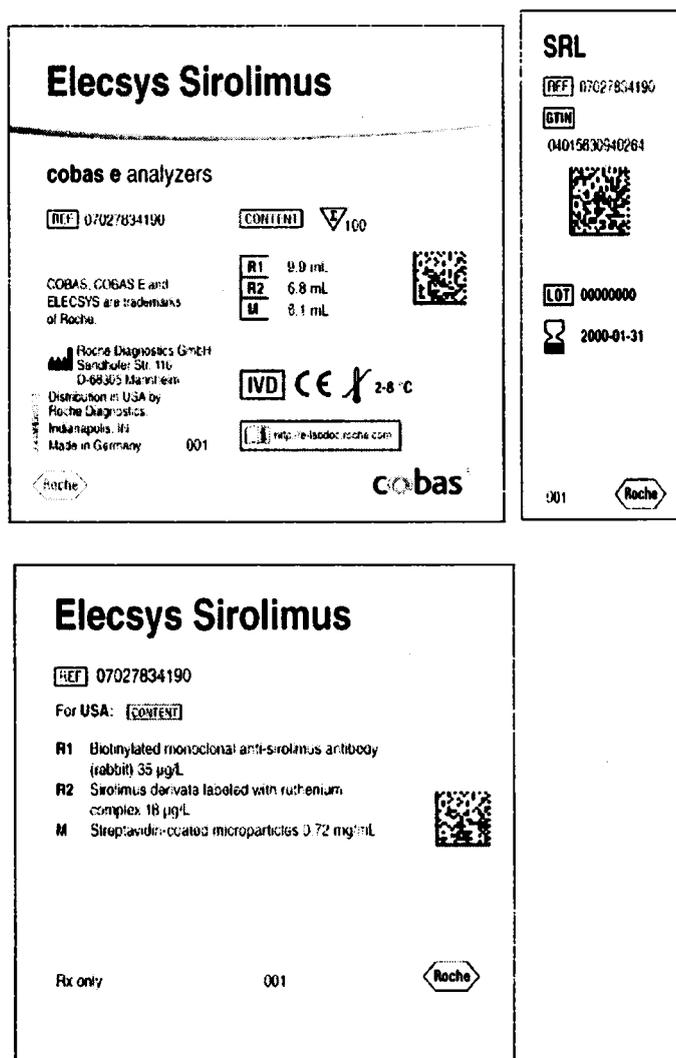
# **PROYECTO DE ROTULOS**

IF-2017-22051949-APN-DNPM#ANMAT

## PROYECTO DE ROTULOS

- **Catálogo N° 7027834 – Elecsys Sirolimus**

Rótulos externos:



### Sobre-rótulo externo colocado locamente

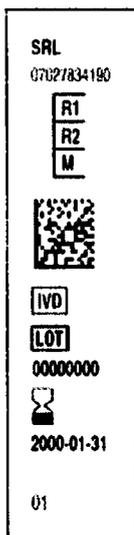
Directora Técnica: Farm. Vanesa Diambra – Farmacéutica  
Autorizado por la A.N.M.A.T. CERT. XXXX

Productos Roche S.A.Q. e I. (División Diagnóstica).  
Av. Belgrano 2126  
Don Torcuato, Pcia. de Buenos Aires  
República Argentina

**Uso profesional exclusivo**

IF-2017-22051949-APN-DNPM#ANMAT

Rótulos internos Elecsys Sirolimus:





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2017 - Año de las Energías Renovables

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2017-22051949-APN-DNPM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Miércoles 27 de Septiembre de 2017

**Referencia:** 1-47-3110-557-17-1

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2017.09.27 11:55:32 -0300

Mariano Pablo Manenti  
Jefe I  
Dirección Nacional de Productos Médicos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2017.09.27 11:55:32 -0300



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 1-47-3110-557/17-1

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que de acuerdo con lo solicitado por la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I. (División Diagnóstica), se autoriza la inscripción en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica (RPPTM), de un nuevo producto para diagnóstico de uso in vitro con los siguientes datos característicos:

Nombre comercial: **Elecsys Sirolimus** .

Indicación de uso: Inmunoensayo de electroquimioluminiscencia destinado a la detección cuantitativa in vitro del sirolimus en sangre total humana con el instrumento cobas e 801 .

Forma de presentación: Envases por 100 determinaciones, conteniendo: 1 cartucho integral de reactivos (Reactivo M: Micropartículas recubiertas x 6.1 ml, Reactivo R1: Anticuerpo anti-sirolimus-biotina x 9.9 ml y Reactivo R2: Derivado de sirolimus marcado con quelato de Rutenio x 6.8 ml) .

Período de vida útil y condición de conservación: 15 (QUINCE) meses desde la fecha de elaboración conservado entre 2 y 8°C .

Nombre y dirección del fabricante: ROCHE DIAGNOSTICS GmbH. Sandhofer Strasse 116; D-68305 Mannheim (ALEMANIA).

Condición de Venta/Categoría: venta a Laboratorios de análisis clínicos.

Se extiende el presente Certificado de Autorización e Inscripción del PRODUCTO PARA DIAGNOSTICO USO IN VITRO PM-740-534.

Disposición Nº

**10519**  
**09 OCT. 2017**

**Dr. Nicolás...**  
Subadministrador Nacional