



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

**Disposición**

**Número:** DI-2017-10520-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Lunes 9 de Octubre de 2017

**Referencia:** 1-47-3110-560/17-9

VISTO el expediente N° 1-47-3110-560/17-9 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 de los Productos para diagnóstico de uso "in vitro" denominados: **1) Elecsys Tacrolimus** y **2) CalSet Vials**.

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) de los productos médico para diagnóstico de uso in vitro denominados: 1) Elecsys Tacrolimus y 2) CalSet Vials, 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-2017-22076983-APN-DNPM#ANMAT.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos e instrucciones de uso autorizados deberá figurar la leyenda “Autorizado por la ANMAT PM-740-538”, 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: **1) Elecsys Tacrolimus y 2) CalSet Vials**

Indicación de uso: 1) Inmunoensayo de electroquimioluminiscencia destinado a la detección cuantitativa in vitro del tacrolimus en sangre total humana con el instrumento cobas e 801; y 2) Frascos vacíos con cierre hermético

Forma de presentación: envases por: 1) 300 determinaciones, conteniendo: 1 cartucho integral de reactivo: (Reactivo M: Micropartículas recubiertas x 12.4 ml, Reactivo R1: Anticuerpo anti-tacrolimus-S-biotina : 21.0 ml y Reactivo R2: Tacrolimus marcado con quelato de Rutenio x 14.8 ml); y 2) Frascos vacíos con cierre hermético: 2 pack x 56 frascos cada uno .

Período de vida útil y condición de conservación: 1) QUINCE (15) meses desde la fecha de elaboración conservado entre 2 y 8°C; Y 2) No aplica

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-68306 Mannheim (ALEMANIA).

Expediente N° 1-47-3110-560/17-9

Digitally signed by LEDE Roberto Luis  
Date: 2017.10.09 10:39:49 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 10:39:55 -0300

# **PROYECTO DE MANUAL DE INSTRUCCIONES**

IF-2017-22076983-APN-DNPM#ANMAT

REF			SYSTEM
07251254190	07251254500	300	cobas e 801

## Español

### Información del sistema

Nombre abreviado	ACN (código de aplicación)
TCL	10022

### Uso previsto

Test inmunológico in vitro para la determinación cuantitativa del tacrolimus en sangre total humana. El test constituye una ayuda en el manejo de pacientes con trasplantes cardíacos, hepáticos y renales bajo tratamiento con tacrolimus.

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

### Características

El tacrolimus (también llamado FK506) es un antibiótico macrolido identificado en 1984 como producto de la actinobacteria *Streptomyces tsukubaensis* por un equipo japonés.<sup>1,2,3</sup> Los estudios realizados mostraron que el tacrolimus es 10-100 veces más potente que la ciclosporina en cuanto a la inhibición de diferentes respuestas inmunitarias.<sup>4</sup>

Se cree que el tacrolimus ejerce su principal efecto inmunosupresor inhibiendo la activación y proliferación de las células T. El tacrolimus intracelular forma un complejo con una inmunofilina llamada proteína fijadora de FK506 (FKBP-12) que inhibe la actividad enzimática de la calcineurina.<sup>5</sup> Esta inhibición reduce la desfosforilación y la translocación nuclear del factor nuclear de células T activadas (NFAT) que regula la transcripción de diferentes citoquinas como IL-2, IL-4, TNF- $\alpha$  e interferón- $\gamma$  limitando de esta manera la activación y proliferación de los linfocitos.<sup>6,7,8,9,10</sup>

El tacrolimus es altamente lipofílico siendo su absorción incompleta y variable. Una vez absorbido, el tacrolimus se une extensamente a proteínas y eritrocitos. El 99 % del fármaco en plasma se fija a la albúmina o a la  $\alpha$ -1-glicoproteína.<sup>11</sup>

La biodisponibilidad y el metabolismo del tacrolimus dependen fuertemente de la actividad de las isoenzimas CYP3A4 y CYP3A5 del citocromo P450 así como de la glucoproteína-p, una bomba de salida que exhibe una variabilidad inter e intraindividual significativa de expresión y función.<sup>12,13,14</sup>

El tacrolimus presenta una elevada variabilidad intra e interpaciente y puede producir efectos adversos potencialmente graves dependientes de la dosis (demasiado bajas o altas). Las concentraciones inadecuadas de tacrolimus pueden llevar al rechazo del órgano trasplantado. Las concentraciones altas pueden producir severos efectos adversos. Estos incluyen nefrotoxicidad, neurotoxicidad, desórdenes gastrointestinales, diabetogénesis, hipertensión así como complicaciones malignas.<sup>15,16</sup>

Desde hace muchos años, los estándares clínicos vigentes prevén el seguimiento farmacoterapéutico y la supervisión de las concentraciones administradas para mantener la exposición del paciente al fármaco dentro de un estrecho margen terapéutico contribuyendo de esta manera al tratamiento exitoso del paciente.<sup>16,17</sup> En muchos casos, el seguimiento de la concentración mínima (C<sub>0</sub>) sigue sirviendo de guía para determinar las dosis individuales de tacrolimus aunque se ha cuestionado la relación entre la C<sub>0</sub> y la respuesta clínica. El área bajo la curva de concentración plasmática vs tiempo (AUC<sub>0-12</sub>) se considera generalmente como el mejor marcador de la exposición aunque es costoso y poco práctico. Para evaluar la efectividad de estrategias alternativas a la C<sub>0</sub> deberían efectuarse estudios prospectivos multicéntricos.<sup>16</sup>

### Principio del test

Precipitación manual:

Antes de realizar el test Elecsys Tacrolimus, 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 tacrolimus y la precipitación de la mayoría de las proteínas sanguíneas. Tras centrifugar las muestras **pretratadas**, se obtiene un sobrenadante con tacrolimus cuyas alícuotas se analizan con el test Elecsys Tacrolimus.

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

- 1.ª incubación: 21  $\mu$ L de muestra pretratada se incuba con un anticuerpo anti-tacrolimus marcado con biotina y un derivado de tacrolimus marcado con quelato de rutenio<sup>a)</sup>. Según la concentración de analito en la muestra y la formación del respectivo inmunocomplejo, los puntos de fijación del anticuerpo marcado son ocupados en parte por el analito de la muestra y en parte por el hapteno marcado con rutenio.
- 2ª incubación: Después de incorporar las micropartículas recubiertas de estreptavidina, el complejo formado se fija a la fase sólida por 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) Complejo 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 TCL.

- M Micropartículas recubiertas de estreptavidina, 1 frasco, 12.4 mL:  
Micropartículas recubiertas de estreptavidina: 0.72 mg/mL, conservante.
- R1 Anticuerpo anti-tacrolimus-S--biotina, 1 frasco, 21 mL:  
Anticuerpo biotinilado monoclonal anti-tacrolimus (oveja) 15  $\mu$ g/L; tampón fosfato 100 mmol/L, pH 7.8; conservante.
- R2 Tacrolimus-Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup>, 1 frasco, 14.8 mL:  
Derivado de tacrolimus marcado con quelato de rutenio 4  $\mu$ g/L; tampón citrato 10 mmol/L, pH 3.3; 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 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 801</b>	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.

IF-2017-22076983-APN-DNPM#ANMAT

# Elecsys Tacrolimus

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.

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.

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.

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] 05889065190, Tacrolimus CalSet, para 6 x 1.0 mL
  - [REF] 05889081190, PreciControl ISD, para 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.  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. Transferir cada vez 300 µL de calibrador, control y/o muestra a un tubo de microcentrifuga debidamente etiquetado empleando una pipeta de precisión.	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 enseguida 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 aparecer 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 enseguida. Las muestras están listas para ser analizadas.	<p>Las muestras pretratadas pueden conservarse en tubos cerrados hasta 4 horas a 20-25 °C.</p> <p><b>Nota:</b> Debido a los efectos de evaporación, se recomienda procesar las muestras pretratadas dentro de 30 minutos tras abrir los tubos y colocarlos en el sistema. Evitar retrasos entre la colocación y la medición de las muestras pretratadas para asegurar el margen de estabilidad de 30 minutos.</p> <p>Esto es más fácil si las muestras de tacrolimus se analizan en serie:</p> <p>Basándose en un tiempo promedio de procesamiento automático de las muestras, no pueden colocarse en el analizador más de 35 muestras de tacrolimus por célula de medida calibrada.</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 microparticulas 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 estándares de referencia trazables al material de referencia de tacrolimus (USP = Farmacopea de los EE.UU.) por pesaje.

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

**Tacrolimus 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 12 semanas 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:  $\text{ng/mL} \times 1.0 = \mu\text{g/L}$

$\text{ng/mL} \times 1.2438 = \text{nmol/L}$

### 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	≤ 12.0 g/dL
Bilirrubina	≤ 1026 µmol/L o ≤ 60.0 mg/dL
Biotina	≤ 30.0 ng/mL o ≤ 123 nmol/L
Colesterol	≤ 500 mg/dL
HASA	≤ 10.0 µg/mL
Hematocrito	15-60 %
IgG	≤ 12.0 g/dL
Intralipid	≤ 1500 mg/dL
Factores reumatoides	hasta 500 UI/mL
Úrico, ácido	≤ 20.0 mg/dL

Criterio: Para concentraciones de entre 0.5 y 2.00 ng/mL se obtuvo una desviación de ≤ ± 0.3 ng/mL. Para concentraciones > 2.00 ng/mL se obtuvo una desviación de ≤ ± 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.

Adicionalmente se analizaron los siguientes fármacos especiales sin encontrar interferencias con el presente ensayo.

#### 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
Everolimus	60 ng/mL
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
Lidocaina	6 mg/dL
Glucurónido del ácido micofenólico	1800 µg/mL
Ácido micofenólico	500 µg/mL
Nitrofurantoina	6 µg/mL
Fenobarbital	IF-2017-22076983-APN+DNPM#ANMAT

# Elecsys Tacrolimus

Fármaco	Concentración analizada
Sirolimus	60 ng/mL
Espectinomicina	100 µg/mL
Sulfometoxazol	200 µg/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

0.5-40 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 > 40 ng/mL.

### Límites inferiores de medición

Límite de Blanco, Límite de Detección y Límite de Cuantificación

Límite de Blanco = 0.3 ng/mL

Límite de Detección = 0.5 ng/mL

Límite de Cuantificación = 1 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  $\leq 20$  %.

### Dilución

Las muestras con concentraciones de tacrolimus superiores al intervalo de medición pueden diluirse manualmente 1:3 con Diluent Universal antes de efectuar el procedimiento de pretratamiento manual. La concentración de la muestra diluida debe superar los 5 ng/mL.

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

### Valores teóricos

No existe un intervalo terapéutico fijo para el tacrolimus en sangre total. Para determinar el nivel óptimo de tacrolimus en sangre deben considerarse numerosos factores, como la complejidad del estado clínico, las diferencias individuales respecto a la sensibilidad frente a los efectos inmunosupresores y nefrotóxicos del tacrolimus, la coadministración de otros inmunosupresores, el tipo de trasplante, el tiempo transcurrido desde el trasplante y varios otros factores. Los valores individuales de tacrolimus 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 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 ng/mL	Repetibilidad		Precisión intermedia	
		DE ng/mL	CV %	DE ng/mL	CV %
MMH <sup>b)</sup> 1	1.27	0.056	4.4	0.069	5.4
MMH 2	3.68	0.114	3.1	0.123	3.3
MMH 3	8.03	0.251	3.1	0.303	3.8
MMH 4	29.3	0.783	2.7	1.05	3.6
MMH 5	36.3	0.869	2.4	1.12	3.1
PreciControl ISD 1	1.80	0.065	3.6	0.079	4.4
PreciControl ISD 2	8.91	0.193	2.2	0.254	2.9
PreciControl ISD 3	16.2	0.337	2.1	0.401	2.5

b) MMH = Mezcla de Muestras Humanas

### Comparación de métodos

a) Una comparación del test Elecsys Tacrolimus, [REF] 05889057190 (y) y un inmunoensayo automatizado (x) con muestras clínicas generó las siguientes correlaciones:

Número de muestras medidas: 205

Passing/Bablok<sup>18</sup> Regresión lineal ponderada

$$y = 0.958x - 0.0521$$

$$y = 0.985x - 0.198$$

$$r = 0.922$$

$$r = 0.981$$

Las concentraciones de las muestras se situaron entre aproximadamente 0.6 ng/mL y 37.2 ng/mL.

b) Una comparación del test Elecsys Tacrolimus, [REF] 05889057190 (y) con un método LC-MS-MS (x) con muestras clínicas generó las siguientes correlaciones:

Número de muestras medidas: 206

Passing/Bablok<sup>18</sup> Regresión lineal ponderada

$$y = 1.052x - 0.184$$

$$y = 1.059x - 0.196$$

$$r = 0.933$$

$$r = 0.996$$

Las concentraciones de las muestras se situaron entre aproximadamente 0.6 ng/mL y 37.2 ng/mL.

### Especificidad analítica

Se realizó un estudio con el test Elecsys Tacrolimus en base al documento EP7-A2 del CLSI.

Metabolito	Concentración máxima de metabolito añadido ng/mL	Reactividad cruzada %
M I	50	n. d. <sup>c)</sup>
M II	50	70
M III	50	n. d.
M IV	50	n. d.

c) n. d. = no detectable

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

IF-2017-22076983-APN-DNPM#ANMAT

## Referencias bibliográficas

- Kino T, Hatanaka H, Hashimoto M, et al. FK506, a novel immunosuppressant isolated from a Streptomyces. I. Fermentation, isolation, and physico-chemical and biological characteristics. *J Antibiot (Tokyo)* 1987;40(9):1249-1255.
- Kino T, Hatanaka H, Miyata S, et al. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a Streptomyces. II. Immunosuppressive effect of FK-506 in vitro. *J Antibiot (Tokyo)* 1987;40(9):1256-1265.
- Wallemacq PE, Reding R. FK506 (tacrolimus), a novel immunosuppressant in organ transplantation: clinical, biomedical, and analytical aspects. *Clin Chem* 1993;39(11 Pt 1):2219-2228.
- Scott LJ, McKeage K, Keam SJ, et al. Tacrolimus: a further update of its use in the management of organ transplantation. *Drugs* 2003;63(12):1247-1297.
- Siekierka JJ, Hung SH, Poe M, et al. A cytosolic binding protein for the immunosuppressant FK506 has peptidyl-prolyl isomerase activity but is distinct from cyclophilin. *Nature* 1989;341(6244):755-757.
- Flanagan WM, Corthesy B, Bram RJ, et al. Nuclear association of a T-cell transcription factor blocked by FK-506 and cyclosporin A. *Nature* 1991;352:803-807.
- Jain J, McCaffrey PG, Miner Z, et al. The T-cell transcription factor NFATp is a substrate for calcineurin and interacts with Fos and Jun. *Nature* 1993;365:352-355.
- Shaw KT, Ho AM, Raghavan A, et al. Immunosuppressive drugs prevent a rapid dephosphorylation of transcription factor NFAT1 in stimulated immune cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:11205-11209.
- Clipsline NA, Crabtree GR. Identification of calcineurin as a key signalling enzyme in T-lymphocyte activation. *Nature* 1992;357:695-697.
- O'Keefe SJ, Tamura J, Kincaid RL, et al. FK-506 and CsA-sensitive activation of the interleukin-2 promoter by calcineurin. *Nature* 1992;357:692-694.
- Astellas Pharma. Prograf Package Insert. Available at: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/050708s038lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/050708s038lbl.pdf) [Last accessed 01/03/2012].
- Benet LZ, Cummins CL, Wu CY. Unmasking the dynamic interplay between intestinal efflux transporters and metabolic enzymes. *Int J Pharm* 2004;277:3-9.
- de Jonge H, Naesens M, Kuypers DR. New insights into the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the calcineurin inhibitors and mycophenolic acid: possible consequences for therapeutic drug monitoring in solid organ transplantation. *Ther Drug Monit* 2009;31:416-435.
- Anglicheau D, Legendre C, Beaune P, et al. Cytochrome P450 3A polymorphisms and immunosuppressive drugs: an update. *Pharmacogenomics* 2007;8(7):835-849.
- Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplant recipients. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:623-653.
- Wallemacq P, Armstrong VW, Brunet M, et al. Opportunities to optimize tacrolimus therapy in solid organ transplantation: report of the European consensus conference. *Ther Drug Monit* 2009;31:139-152.
- Schiff J, Cole E, Cantarovich M. Therapeutic monitoring of calcineurin inhibitors for the nephrologist. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:374-384.
- 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 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.

	Contenido del estuche
	Analizadores/instrumentos adecuados para los reactivos
	Reactivo
	Calibrador
	Volumen tras reconstitución o mezcla
	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



# **PROYECTO DE ROTULOS**

## PROYECTO DE ROTULOS

- Catálogo N° 7251254 – Elecsys Tacrolimus

Rótulos externos:

**Elecsys Tacrolimus**

**cobas e analyzers**

**REF** 07251254190      **CONTENT**  300

COBAS, COBAS E and ELECSYS are trademarks of Roche.

**R1** 21.0 mL  
**R2** 14.8 mL  
**M** 12.4 mL

**Roche Diagnostics GmbH**  
Sandhofer Str. 116  
D-68305 Mannheim

Distribution in USA by:  
**Roche Diagnostics**  
Indianapolis, IN

Made in Germany      001

**IVD** **CE**  **2-8°C**

<http://www.roche.com>

 **cobas**

**Elecsys Tacrolimus**

**REF** 07251254190

For USA: **EXPIRES**

**R1** Biotinylated monoclonal anti-tacrolimus antibody (sheep) 15 µg/L  
**R2** Tacrolimus-derivative labeled with ruthenium complex 4 µg/L  
**M** Streptavidin-coated microparticles 0.72 mg/mL

Rx only      001



**TCL**

**REF** 07251254190

**QTM**  
2401563042271

**LOT** 00000000

 2000-01-31

001 

### Sobre-rótulo externo colocado locamente

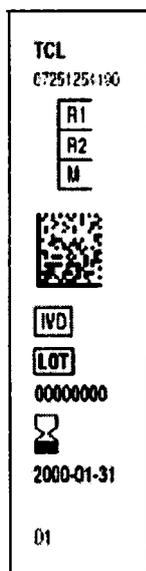
Directora Técnica: Farm. Vanesa Diambra – Farmacéutica  
Autorizado por la A.N.M.A.T. CERT. XXXX

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

**Uso profesional exclusivo**

IF-2017-22076983-APN-DNPM#ANMAT

Rótulos internos Elecsys Tacrolimus:





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

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

**Número:** IF-2017-22076983-APN-DNPM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Miércoles 27 de Septiembre de 2017

**Referencia:** 1-47-3110-560-17-9

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 14:34:40 -03'00'

Mariano Pablo Manenti  
Jefe I  
Dirección Nacional de Productos Medicos  
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 14:34:41 -03'00'



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 1-47-3110-560/17-9

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: **1) Elecsys Tacrolimus y 2) CalSet Vials**

Indicación de uso: **1)** Inmunoensayo de electroquimioluminiscencia destinado a la detección cuantitativa in vitro del tacrolimus en sangre total humana con el instrumento cobas e 801; y **2)** Frascos vacíos con cierre hermético

Forma de presentación: envases por: 1) 300 determinaciones, conteniendo: 1 cartucho integral de reactivos (Reactivo M: Micropartículas recubiertas x 12.4 ml, Reactivo R1: Anticuerpo anti-tacrolimus-S-biotina x 21.0 ml y Reactivo R2: Tacrolimus marcado con quelato de Rutenio x 14.8 ml); y 2) Frascos vacíos con cierre hermético: 2 pack x 56 frascos cada uno.

Período de vida útil y condición de conservación: 1) QUINCE (15) meses desde la fecha de elaboración conservado entre 2 y 8°C; Y 2) No aplica

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-740-538.

Expediente Nº 1-47-3110-560/17-9

Disposición Nº

**10520**

**09 OCT. 2017**



**DR. ROBERTO LEBE**  
Subadministrador Nacional