República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-516-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 27 de Septiembre de 2018

Referencia: 1-47-3110-3656/17-0

VISTO el expediente Nº 1-47-3110-3656/17-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Medica y,

CONSIDERANDO:

Que por los presentes actuados la firma SIEMENS HEALTHCARE S.A solicita autorización de modificación del registro del Producto para diagnóstico de uso "in vitro" denominado: 1) ADVIA Centaur Valproic Acid; 2) Calibrador 28.

Que lo solicitado se encuadra dentro de los alcances de la Disposición ANMAT Nº 2674/99 y la documentación aportada ha satisfecho los requisitos de la normativa aplicable.

Que en el expediente de referencia consta el informe técnico producido por el Servicio de Productos para Diagnóstico que establece que se autoriza la modificación solicitada.

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

Que la presente se dicta en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nº 1490/92 el por el Decreto Nº 101 de fecha 16 de diciembre de 2015.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

D I S P O N E:

ARTÍCULO 1º.- Autorizase la modificación del Certificado Nº 7728 de los productos para diagnóstico de uso in vitro denominados: 1) ADVIA Centaur Valproic Acid y 2) Calibrador 28, autorizado según Disposición Nº 5115/11.

ARTICULO 2°.- Acéptese NUEVO NOMBRE COMERCIAL: 1) **ADVIA Centaur Valproic Acid (VALP)**; 2) **ADVIA Centaur Calibrador 28 (eVALP)** y NUEVA INDICACIÓN DE USO: Para ser usados en los diferentes modelos de los sistemas ADVIA Centaur.

ARTICULO 3°.- Autorízanse los textos de los proyectos de instrucciones de uso que obran en documento N° IF-2018-17681331-APN-DNPM#ANMAT.

ARTICULO 4°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado de Inscripción N° 7728 cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTÍCULO 5°.- Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Productores y Productos deTecnología 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 el Certificado mencionado en el artículo 4°. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-47-3110-3656/17-0

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2018.09.27 18:00:23 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica
Ministerio de Salud y Desarrollo Social

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: 2018.09.27 18:00:29 -03'00'

PROYECTO MANUAL INSTRUCCIONES

ORIGINAL

CE

SIEMENS

ADVIA Centaur®
ADVIA Centaur® XP
ADVIA Centaur® XPT
Immunoassay Systems

Ácido valproico (VALP)

Fecha y revisión actual [a]	Rev. E, 2014-08	
Nombre del producto	Ensayo ADVIA Centaur® Valproic Acid (250 pruebas) Ensayo ADVIA Centaur Valproic Acid (50 pruebas)	REF 05258292 REF 05256877
Sistemas	Sistema ADVIA Centaur Sistema ADVIA Centaur XP Sistema ADVIA Centaur XPT	
Materiales necesarios pero no suministrados	ADVIA Centaur Calibrator 28 (6 cartuchos) ADVIA Centaur Calibrator 28 (2 cartuchos)	REF 05260521 REF 05259132
Tipos de muestras	Suero, plasma heparinizado, plasma con EDTA	
Intervalo de ensayo	1–150 µg/ml (6,93–1039,5 µmol/l)	
Almacenamiento de reactivos	2–8°C	
Estabilidad de reactivos en el sistema	14 días	

a En la Rev. B o posterior, una barra vertical en el margen indica una actualización técnica de la versión anterior.

Uso previsto

Para uso como diagnóstico *in vitro* en la determinación cuantitativa del ácido valproico en suero o en plasma con los sistemas ADVIA Centaur®, ADVIA Centaur XP y ADVIA Centaur XPT.

Resumen y explicación

El ácido valproico (ácido 2-propilpentanoico) es un fármaco anticonvulsivo que se emplea solo o en combinación con otros fármacos anticonvulsivos para el control de las crisis convulsivas. Si los niveles séricos o plasmáticos de este fármaco son demasiado bajos, el control de las crisis convulsivas no se mantiene; si los niveles son demasiado elevados, aumenta el riesgo de toxicidad[1–3].

Es difícil predecir la semivida de este fármaco en un individuo concreto. Debido a que tanto el metabolismo como la eliminación de este fármaco varían según cada individuo, se recomienda realizar un seguimiento minucioso de los niveles séricos o plasmáticos de ácido valproico en los individuos que reciben tratamiento con ácido valproico[1–3].

Principios del procedimiento

El ensayo ADVIA Centaur Valproic Acid es un inmunoensayo competitivo que utiliza tecnología de quimioluminiscencia directa. El ácido valproico presente en la muestra del paciente compite con el ácido valproico marcado con éster de acridinio presente en el reactivo lite por una cantidad limitada de anticuerpo monoclonal de ratón antiácido valproico que está unido de forma covalente a partículas paramagnéticas de la fase sólida.

IF-2018-17631331-APN-DNPM#ANMAT
Oscar Arias
MN. 10.209
Director Técnico
Siemens Healthcare S.A

090342
A.N.M.A.T. FOLIO 53 FICHA DE PROD. MED.

Reactivos

Reactivo	Descripción	Almacenamiento	Estabilidad del reactivo
Cartucho de reactivo primario ReadyPack® ADVIA Centaur VALP; reactivo Lite	5,0 ml/cartucho de reactivo ácido valproico (~0,2 ng/ml) marcado con éster de acridinio en solución salina tamponada con fosfato con seroalbúmina bovina, gammaglobulina bovina y conservantes	2–8°C	**Sin abrir:** Estable hasta la fecha de vencimiento indicada en la caja **En el sistema:** 14 días
Cartucho de reactivo primario ReadyPack ADVIA Centaur VALP; reactivo de fase sólida	15,0 ml/cartucho de reactivo anticuerpo monoclonal anti-ácido valproico de ratón (~6,7 µg/ml) acoplado a partículas paramagnéticas en tampón salino con fosfato con seroalbúmina bovina, gammaglobulina bovina y conservantes	2–8°C	**Sin abrir:** Estable hasta la fecha de vencimiento indicada en la caja **En el sistema:** 14 días
Cartucho de reactivo auxiliar ReadyPack ADVIA Centaur; Multidiluyente 5[a] M-DIL 5	5,0 ml/cartucho de reactivo plasma humano con azida sódica (< 0,1%)	2–8°C	**Sin abrir:** Hasta la fecha de caducidad indicada en el cartucho **En el sistema:** 28 días consecutivos tras la apertura del cartucho de reactivo auxiliar
ADVIA Centaur Multi-Diluent 5[a] M-DIL 5 (Multidiluyente 5)	20,0 ml/vial plasma humano con azida sódica (< 0,1%)	2–8°C	**Sin abrir:** Hasta la fecha de caducidad indicada en el vial

a Consultar *Materiales opcionales*.

Advertencias y precauciones

Las hojas de datos de seguridad (MSDS/SDS) se encuentran en www.siemens.com/diagnostics.

PRECAUCIÓN PELIGRO BIOLÓGICO

Contiene material de origen humano. Aunque cada unidad donante de suero o plasma humano utilizada en la fabricación de este producto ha sido probada y ha resultado no reactiva para el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), el anticuerpo de la hepatitis C (VHC) y el anticuerpo del VIH-1/2 por métodos aprobados por la FDA, todos los productos fabricados utilizando material de origen humano deben ser manipulados como si fueran potencialmente infecciosos. Debido a que ningún método de análisis puede ofrecer una garantía completa de la ausencia de los virus de la hepatitis B o C, VIH u otros agentes infecciosos, estos productos deben manejarse de acuerdo con las buenas prácticas de laboratorio establecidas[4–6].

PRECAUCIÓN

Este dispositivo contiene material de origen animal y debe manejarse como posible portador y transmisor de enfermedades.

Contiene azida sódica como conservante. La azida sódica puede reaccionar con las tuberías de cobre o plomo, y formar azidas metálicas explosivas. Al momento de eliminarlos, evacúe los reactivos con un gran volumen de agua a fin de evitar la acumulación de azidas. La eliminación por los sistemas de drenaje debe realizarse en conformidad con los requisitos de la regulación vigente.

10629857_ES Rev. E, 2014-08

IF-2018-07681336-APN-DNPM#ANMAT
Ignacio Oscar Fresa
M.N. 10.209
Director Técnico
Siemens Healthcare S.A

Deseche los materiales peligrosos o contaminados biológicamente según las prácticas adoptadas por su institución. Deseche todos los materiales de manera segura y aceptable en conformidad con los requisitos de la regulación vigente.

Para uso en diagnóstico *in vitro*.

Preparación de reactivos

Todos los reactivos son líquidos y están listos para usar.

Mezclar manualmente todos los cartuchos de reactivos primarios antes de cargarlos en el sistema. Inspeccionar visualmente el fondo del cartucho de reactivo para asegurarse de que todas las partículas se hayan dispersado y se encuentren en suspensión. Para obtener información detallada sobre cómo preparar los reactivos para su uso, consultar el manual del usuario.

Nota

- Desechar los cartuchos de reactivos primarios al finalizar el intervalo de estabilidad en el sistema.
- No utilizar los reactivos después de la fecha de caducidad.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar los reactivos en posición vertical a una temperatura de 2–8°C.

Mantener protegidos los cartuchos de reactivos de toda fuente de luz y calor. Los cartuchos de reactivos cargados en el instrumento están protegidos de la luz. Conservar los cartuchos de reactivos no usados a una temperatura entre 2–8°C protegidos de toda fuente de luz y calor.

Todos los reactivos son estables a una temperatura de entre 2–8°C hasta la fecha de caducidad del embalaje.

Recolección y manejo de especímenes

Nota Las referencias literarias disponibles presentan recomendaciones complejas y contradictorias sobre el uso de los tubos con barrera de gel para las muestras de vigilancia de fármacos terapéuticos. Cada laboratorio debe ponerse en contacto con su fabricante de tubos específico para obtener información adicional y recomendaciones sobre los análisis de vigilancia de fármacos terapéuticos con los sistemas ADVIA Centaur.

Los tipos de muestras recomendados para este ensayo son el suero, el plasma heparinizado o el plasma EDTA. Las concentraciones medias medidas de ácido valproico de las muestras [n = 10, rango: (79,6 a 94,1 µg/ml) (551,6 a 652,1 µmol/l)] obtenidas en tubos de recogida con heparina fueron del -0,8% (rango: -10,5% a 9,9%) de las concentraciones medidas en tubos de recogida de suero (con tapón rojo) de control. Las muestras [n = 10; rango: (80,9 a 94,1 µg/ml) (560,6 a 652,1 µmol/l)] recogidas en tubos de recogida con EDTA mostraron concentraciones medidas de ácido valproico del -2,2% (rango: -8,5 a 5,3%) en comparación con las muestras obtenidas en tubos de recogida de suero con tapón rojo de control.

El instituto estadounidense Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ha elaborado las siguientes recomendaciones para la manipulación y el almacenamiento de muestras de sangre[7]:

- Todas las muestras de sangre deben recolectarse de acuerdo con las precauciones universales de venopunción.
- Dejar que las muestras coagulen adecuadamente antes de la centrifugación.
- Los tubos deben mantenerse siempre tapados y en posición vertical.
- No deben utilizarse muestras que hayan sido almacenadas a temperatura ambiente durante más de 8 horas.
- Si el ensayo no se completa en el transcurso de 8 horas, las muestras deben taparse bien y refrigerarse a una temperatura entre 2–8°C.

IF-2018-19681331-APN-DNPM#ANMAT
Bioq. Ignacio Sarmiento
M.N. 10209
Director Técnico
Siemens Healthcare S.A

A.N.M.A.T. FOLIO 55 PRA. DE PRO. MED.

- Si las muestras no se analizan en el transcurso de 48 horas, deben congelarse a una temperatura inferior o igual a -20°C.
- No congelar las muestras más de una vez y mezclarlas bien una vez descongeladas.
- Las muestras pueden permanecer congeladas un máximo de 1 mes en congeladores sin mecanismo antiescarcha.

La finalidad de la información sobre manipulación y conservación es orientar a los usuarios. Cada laboratorio es responsable de utilizar todas las referencias disponibles y sus propios estudios cuando se establezcan criterios de estabilidad alternativos para satisfacer necesidades específicas.

Procedimiento

Materiales provistos

Se proveen los siguientes materiales:

REF	Contenido	Número de pruebas
05258292	5 cartuchos de reactivo primario ReadyPack que contienen reactivo Lite y fase sólida ADVIA Centaur VALP Tarjeta de curva maestra ADVIA Centaur VALP	250
05256877	1 cartucho de reactivo primario ReadyPack que contiene reactivo Lite y fase sólida ADVIA Centaur VALP Tarjeta de curva maestra ADVIA Centaur VALP	50

Materiales necesarios pero no suministrados

Los materiales que se enumeran a continuación son necesarios para realizar este ensayo, pero no se proveen:

Elemento	Descripción	
REF 05260521	ADVIA Centaur Calibrator 28	6 viales de calibrador bajo CAL L 6 viales de calibrador alto CAL H
REF 05259132	ADVIA Centaur Calibrator 28	2 viales de calibrador bajo CAL L 2 viales de calibrador alto CAL H

Materiales opcionales

Los materiales que se enumeran a continuación pueden utilizarse para realizar este ensayo, pero no se proveen:

Elemento	Descripción	
REF 04311114 (110317)	ADVIA Centaur Multi-Diluent 5 M-DIL 5 (Multidiluyente 5)	2 cartuchos de reactivo auxiliar ReadyPack que contienen 5 ml/cartucho
REF 08839946 (570055)	ADVIA Centaur Multi-Diluent 5 M-DIL 5 (Multidiluyente 5)	20 ml/vial
REF 05261307	ADVIA Centaur VALP Master Curve Material	7 x 1 ml

Procedimiento para el ensayo

Para obtener instrucciones detalladas sobre cómo realizar el procedimiento, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema.

El sistema realiza automáticamente las acciones siguientes:

- Dispensa 25 µl de muestra en una cubeta.

IF-2018-17681331-APN-DNPM#ANMAT
Bioq. Ignacio Oscar Fresa
M.N. 10.209
Director Técnico
Siemens Healthcare S.A

000043
VALP
A.N.M.A.T.
FOLIO
56
MESA DE PR.O. MED.

- Dispensa 100 µl de reactivo Lite e incuba la solución durante 2,5 minutos a 37°C.
- Dispensa 300 µl de fase sólida e incuba la solución durante 5,0 minutos a 37°C.
- Separa, aspira y lava las cubetas con agua de calidad reactivo.

  Nota Para obtener información sobre agua de calidad reactivo, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema.
- Dispensa 300 µl de reactivo ácido y 300 µl de reactivo base para iniciar la reacción de quimioluminiscencia.
- Presenta los resultados obtenidos de acuerdo con la opción seleccionada, tal y como se describe en las instrucciones de funcionamiento del sistema.

Existe una relación inversa entre la cantidad de ácido valproico presente en la muestra del paciente y la cantidad de unidades relativas de luz (URL) detectadas por el sistema.

Preparación del sistema

Asegurarse de que el sistema tenga suficientes cartuchos de reactivos primarios y auxiliares. Para obtener información detallada sobre la preparación del sistema, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema.

Cargar los cartuchos de reactivos ReadyPack en el área de reactivos primarios usando las flechas como guía. El sistema mezcla automáticamente los cartuchos de reactivos primarios para mantener la suspensión homogénea de los reactivos. Para obtener información detallada sobre la carga de reactivos, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema.

Si se requiere la dilución automática de una muestra, cargar ADVIA Centaur Multi-Diluent 5 en la entrada para reactivos auxiliares.

Preparación de las muestras

Este ensayo requiere 25 µl de muestra para una determinación única. Este volumen no incluye el volumen muerto del contenedor de muestras ni el volumen adicional que se requiere cuando se realizan duplicados u otras pruebas en la misma muestra. Para obtener información detallada acerca de la determinación del volumen mínimo requerido, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema.

Nota El volumen de muestra requerido para realizar diluciones en el instrumento difiere del volumen de muestra requerido para realizar una determinación única. Para obtener información detallada, consultar *Diluciones*.

Antes de colocar las muestras en el sistema, comprobar que:

- Las muestras no contienen fibrina ni otra materia particulada.
- Las muestras no contienen burbujas.

Estabilidad en el sistema

Los reactivos ADVIA Centaur VALP son estables sin abrir hasta la fecha de caducidad del embalaje o en el sistema durante 14 días.

Cómo realizar la calibración

Para la calibración del ensayo ADVIA Centaur VALP, utilizar el ADVIA Centaur Calibrator 28. Realizar la calibración siguiendo las instrucciones de uso del calibrador.

Frecuencia de la calibración

Calibrar el ensayo al final del intervalo de calibración de 14 días.

Además, el ensayo ADVIA Centaur Valproic Acid requiere una calibración a dos puntos:

- Cuando se cambien los números de lote de los cartuchos de reactivos primarios.
- Cuando se reemplacen componentes del sistema.
- Cuando los resultados del control de calidad estén repetidamente fuera de rango.

IF-2018-17681331-APN-DNPM#ANMAT
Bioq. Ignacio Oscar Fresa
M.N. 10.209
Director Técnico
Siemens Healthcare S.A

Calibración de curva maestra

El ensayo ADVIA Centaur Valproic Acid requiere una calibración de curva maestra cuando se utiliza un número de lote nuevo de reactivo Lite y fase sólida. Utilizar el lector de códigos de barras o el teclado para introducir en el sistema los valores de la curva maestra cada vez que se use un número de lote nuevo de reactivo Lite y fase sólida. La tarjeta de curva maestra contiene los valores de la curva maestra. Para obtener información detallada sobre la introducción de valores de calibración, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema.

Realizar el control de calidad

Respete la frecuencia de control de calidad que se señale en las regulaciones gubernamentales o en los requisitos de autorización.

Para obtener información detallada sobre la introducción de valores de control de calidad, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema.

Para controlar el funcionamiento del sistema y generar gráficas de tendencias, como requisito mínimo deben analizarse dos niveles de material de control de calidad cada día en que se analicen muestras. También deben analizarse muestras de control de calidad cuando se lleve a cabo una calibración a dos puntos. Tratar todas las muestras para control de calidad como si se tratase de muestras de pacientes.

Siemens Healthcare Diagnostics recomienda el uso de materiales de control de calidad comercializados con un mínimo de 2 niveles (bajo y alto). El nivel satisfactorio de rendimiento se obtiene cuando los valores de analito obtenidos para cada control se encuentran dentro del rango de control aceptable para el sistema o dentro del rango del laboratorio, tal como lo determina un esquema adecuado de control de calidad interno del laboratorio.

Tomar acciones correctivas

Si los resultados del control de calidad no están dentro de los valores previstos ni dentro de los valores establecidos por el laboratorio, no informe los resultados. Lleve a cabo lo siguiente:

- Verificar que los materiales no hayan caducado.
- Comprobar que se haya llevado a cabo el servicio de mantenimiento requerido.
- Asegurarse de que el ensayo se haya realizado de acuerdo con las instrucciones de uso.
- Repetir el análisis con muestras de control de calidad nuevas.
- Si es necesario, ponerse en contacto con el proveedor local de asistencia técnica.

Resultados

Cálculo de los resultados

Para obtener información detallada sobre cómo el sistema calcula los resultados, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema.

El sistema presenta los resultados de ácido valproico en µg/ml (unidades comunes) o µmol/l (unidades SI), dependiendo de las unidades que se definan al configurar el ensayo. La fórmula de conversión es 1 µg/ml = 6,93 µmol/l.

IF-2018-17681331-APN-DNPM#ANMAT
Bioq. Ignacio Oscar Fresa
M/N 10.209
Director Técnico
Siemens Healthcare S.A
página 6 de 40

Diluciones

El volumen de muestra requerido para realizar diluciones en el instrumento difiere del volumen de muestra requerido para realizar una determinación única. Consultar en la información siguiente el volumen de muestra requerido para realizar diluciones en el instrumento.

Dilución	Volumen de muestra (µl)
1:2	100

La siguiente información corresponde a las diluciones:

- Para obtener resultados precisos, diluir y volver a analizar las muestras con niveles de ácido valproico superiores a 150 µg/ml (1039,5 µmol/l).
- Las muestras de pacientes pueden ser diluidas automáticamente por el sistema o preparadas manualmente.
- Para las diluciones automáticas, asegurarse de que esté cargado el ADVIA Centaur Multi-Diluent 5 y definir los parámetros del sistema de la siguiente manera:

  Punto de dilución: ≤ 150 µg/ml (1039,5 µmol/l)

  Factor de dilución: 2

  Para obtener información detallada sobre las diluciones automáticas, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema.
- Diluir manualmente las muestras del paciente cuando los resultados del paciente excedan la linealidad del ensayo al usarse una dilución automática o cuando el protocolo del laboratorio requiera una dilución manual.
- Utilizar Multidiluyente 5 para diluir manualmente las muestras del paciente y, a continuación, cargar la muestra diluida en el soporte de muestras, reemplazando la muestra no diluida.
- Asegurarse de que los resultados se corrijan matemáticamente con respecto a la dilución. Si se introduce un factor de dilución al programar la prueba, el sistema calculará automáticamente el resultado.

Interpretación de los resultados

Los resultados de esta prueba deberán interpretarse siempre de acuerdo con la historia clínica del paciente, la sintomatología clínica y otras observaciones.

Limitaciones

Este ensayo no ha sido validado para la realización de pruebas en recién nacidos.

Los anticuerpos heterófilos del suero humano pueden reaccionar con las inmunoglobulinas del reactivo e interferir en los inmunoensayos *in vitro*[8]. Los pacientes que están expuestos habitualmente a animales o a productos de suero animal pueden ser propensos a esta interferencia y podrían observarse resultados anormales. Es posible que se requiera información adicional para el diagnóstico.

Valores previstos

Se ha comunicado previamente un rango terapéutico de 50 a 100 µg/ml (347 a 693 µmol/l) para el ácido valproico[1–3].

Al igual que con todos los ensayos de fármacos terapéuticos, cada laboratorio debe determinar la idoneidad de este rango para la evaluación diagnóstica de los resultados del paciente[9].

IF-2018-17681331-APN-DNPM#ANMAT
Bioq. Ignacio Oscar Fresa
M.N. 10.209
Director Técnico
Siemens Healthcare S.A

Características del desempeño

Rango de medición analítico

El ensayo ADVIA Centaur VALP mide concentraciones de ácido valproico de 1–150 µg/ml (6,93–1039,5 µmol/l)

Especificidad

Los compuestos que aparecen a continuación se añadieron en las concentraciones indicadas a mezclas de muestras de suero con concentraciones de ácido valproico de 55,8 a 69,0 µg/ml (386,7 a 478,2 µmol/l). Se compararon los resultados del ensayo ADVIA Centaur Valproic Acid de las muestras enriquecidas con los resultados de muestras de control no enriquecidas. Estos compuestos no tuvieron un efecto significativo sobre la medición del ensayo ADVIA Centaur Valproic Acid ($p \geq 0,05$, prueba de la t).

Compuesto	Cantidad añadida (µg/ml)
Carbamazepina	1000
Clonazepam	100
Diazepam	100
Etosuximida	1000
Fenobarbital	750
Fenitoína	1000
Primidona	1000
Ácido acetilsalicílico	1000

Las pruebas de interferencia se determinaron de acuerdo con el documento EP7-A2 del CLSI[10].

Sensibilidad

El ensayo ADVIA Centaur Valproic Acid mide concentraciones de ácido valproico de hasta 150 µg/ml (1039,5 µmol/l) con una concentración mínima detectable de 1 µg/ml (6,93 µmol/l). La sensibilidad analítica se define como la concentración de ácido valproico que corresponde al valor de URL de dos desviaciones estándar menor que la media de URL de 10 determinaciones repetidas del estándar cero del ensayo Ácido valproico.

Precisión

Se analizaron 5 muestras 4 veces en 9 ensayos, en 2 sistemas (n = 72 para cada muestra), durante un periodo de diez días. Se obtuvieron los siguientes resultados:

Media (µg/ml)	Media (µmol/l)	CV intraserie (%)	CV interseries (%)	% de CV total
22,8	158,0	5,2	4,4	6,9
46,3	320,8	5,0	2,0	5,8
64,6	447,7	3,7	4,3	6,1
94,6	655,6	4,2	3,4	5,7
102,7	711,7	5,4	3,4	6,4

IF-2018-[illegible]-APN-DNPM#ANMAT
M.N. 10.209
Director Técnico
Siemens Healthcare S.A

VALE A.N.M.A.T. FOLIO 60 DEPTO. DE MED.

Comparación Exactitud / Método

Para 284 muestras (de pacientes adultos) dentro del rango de 5,2 a 132,2 µg/ml (36,0 a 916,1 µmol/l), la relación entre el ensayo ADVIA Centaur Valproic Acid y un inmunoensayo alternativo de polarización de fluorescencia (FPIA) se define por la siguiente ecuación:

ADVIA Centaur Valproic Acid = 1,06 (método FPIA alternativo) + 1,37 µg/ml

Coeficiente de correlación (r) = 0,98

Interferencias

Las muestras de suero que están o son . . .	Presentan un cambio < 5% y/o estadísticamente no significativo (p ≥ 0,05, prueba de la t) en los resultados hasta . . .
hemolizadas	500 mg/dl de hemoglobina
lipémicas	3000 mg/dl de triglicéridos
ictéricas	5 mg/dl de bilirrubina
proteinémicas	2 g/dl de proteína

Recuperación por dilución

Se diluyeron seis muestras de suero humano, con concentraciones de ácido valproico dentro del rango de 50,5 a 108,1 µg/ml (350,0 a 749,0 µmol/l), a 1:2, 1:4, 1:8 y 1:16 con Multidiluyente 5 y se analizaron para determinar la recuperación y el paralelismo. Las recuperaciones variaron entre el 89,7% y el 118,1%, con una media del 102,1%.

Muestra	Dilución	Cantidad observada (µg/ml)	Cantidad esperada (µg/ml)	Cantidad observada (µmol/l)	Cantidad esperada (µmol/l)	Recuperación (%)
1	—	89,0		616,7		
	1:2	42,1	44,5	291,6	308,4	94,6
	1:4	21,4	22,3	148,0	154,5	95,8
	1:8	11,1	11,1	76,6	76,9	99,6
	1:16	6,4	5,6	44,4	38,5	115,1
	Media					101,3
2	—	82,4		570,7		
	1:2	40,3	41,2	279,3	285,3	97,9
	1:4	20,9	20,6	144,6	142,7	101,4
	1:8	11,6	10,3	80,1	71,3	112,3
	1:16	6,1	5,2	42,1	35,7	118,1
	Media					107,4
3	—	75,3		521,7		
	1:2	37,7	37,6	260,9	260,8	100,0
	1:4	18,9	18,8	131,3	130,4	100,6
	1:8	10,0	9,4	69,4	65,2	106,5
	1:16	5,5	4,7	37,9	32,6	116,4
	Media					105,9

IF-2018-17681221-APN-DNPM#ANMAT

Bioq. Ignacio Oscar Fresa
M.N. 16.209
Director Técnico
Siemens Healthcare S.A

A.N.M.A.T. FOLIO 61 CAPITAL FED. MED.

Muestra	Dilución	Cantidad observada (µg/ml)	Cantidad esperada (µg/ml)	Cantidad observada (µmol/l)	Cantidad esperada (µmol/l)	Recuperación (%)
4	—	108,1		749,0		
	1:2	52,1	54,0	360,7	374,5	96,3
	1:4	26,1	27,0	180,8	187,2	96,6
	1:8	12,8	13,5	88,7	93,6	94,7
	1:16	7,2	6,8	49,6	46,8	105,9
	Media					98,4
5	—	88,0		609,8		
	1:2	40,1	44,0	277,6	304,9	91,0
	1:4	19,7	22,0	136,8	152,5	89,7
	1:8	10,2	11,0	70,3	76,2	92,3
	1:16	5,5	5,5	38,3	38,1	100,5
	Media					93,4
6	—	50,5		350,0		
	1:2	24,5	25,3	169,5	175,1	96,8
	1:4	13,2	12,6	91,3	87,5	104,3
	1:8	7,0	6,3	48,4	43,7	110,8
	1:16	3,6	3,2	24,7	21,9	112,7
	Media					106,1
Media						**102,1**

Bioq. Ignacio Oscar Fresa
M.N. 10.209
Director Técnico
Siemens Healthcare S.A

Recuperación por adición

Se añadieron cantidades variables de ácido valproico a cinco muestras de suero normal sin ácido valproico. Las recuperaciones variaron entre el 91,5% y el 120,2%, con una media del 105,4%.

Muestra	Cantidad añadida (µg/ml)	Cantidad observada (µg/ml)	Cantidad añadida (µmol/l)	Cantidad observada (µmol/l)	Recuperación (%)
1	—	0,0	—	0,0	
	27,9	30,0	193,3	208,1	107,6
	42,9	45,5	297,1	315,4	106,2
	62,8	69,2	425,2	479,4	110,1
	90,8	91,7	629,4	635,6	101,0
	114,5	119,2	793,8	826,3	104,1
	Media				105,8
2	—	0,0	—	0,0	
	27,9	27,2	193,3	188,8	97,6
	42,9	45,3	297,1	313,6	105,6
	62,8	64,0	425,2	443,6	101,9
	90,8	90,1	629,4	624,5	99,2
	114,5	112,2	793,8	777,7	98,0
	Media				100,5
3	—	0,0	—	0,0	
	27,9	30,3	193,3	209,8	108,5
	42,9	44,6	297,1	309,0	104,0
	62,8	73,0	425,2	505,6	116,2
	90,8	97,6	629,4	676,1	107,4
	114,5	104,8	793,8	726,3	91,5
	Media				105,5
4	—	0,0	—	0,0	
	27,9	31,5	193,3	218,6	113,0
	42,9	46,2	297,1	320,3	107,8
	62,8	75,5	425,2	523,3	120,2
	90,8	94,3	629,4	653,4	103,8
	114,5	111,8	793,8	774,6	97,6
	Media				108,5
5	—	0,0	—	0,0	
	27,9	31,9	193,3	221,4	114,5
	42,9	45,2	297,1	312,9	105,3
	62,8	69,4	425,2	480,8	110,5
	90,8	87,9	629,4	609,1	96,8
	114,5	120,6	793,8	835,9	105,3
	Media				106,5
Media					**105,4**

Bioq. Ignacio Oscar Ecese
M.N. 10209
Director Técnico
Siemens Healthcare S.A

IF-2018-17681795-APN-DNPM#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 63 MESA DE PR. D. MED.

Estandarización

El ensayo ADVIA Centaur Valproic Acid es conforme a un estándar interno fabricado con material altamente purificado. Se evaluaron materiales de referencia estándar (SRM 1599) del NIST (National Institute of Standards and Technology), y mostraron una recuperación media del 97% de la concentración asignada. Los valores asignados de los calibradores son conformes a esta estandarización.

Asistencia técnica

Para obtener asistencia al cliente, no dude en comunicarse con el distribuidor o proveedor local de servicio técnico.

www.siemens.com/diagnostics

Referencias

1. Taylor WJ, Finn AL, eds. *Individualizing Drug Therapy: Practical Applications of Drug Monitoring, Vol 2.* New York, NY: Townsend, and Frank, Inc.;1981:87–108.
2. Gupta RN, Eng F, Gupta ML. Gas-chromatographic analysis for valproic acid as phenacyl esters. *Clin Chem.* 1979;25:1303–1305.
3. Oellerich M. Enzyme immunoassays in clinical chemistry: Present status and trends. *J Clin Chem Clin Biochem.* 1980;18:197–208.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline - Third Edition.* Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005. NCCLS Document M29-A3.
5. Centers for Disease Control. 1988. Update: Universal precautions for prevention of transmission of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus and other bloodborne pathogens in healthcare settings. MMWR. 37:377-82, 387-8.
6. Federal Occupational Safety and Health Administration. Bloodborne Pathogens Standard. 29 CFR 1910.1030.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens; Approved Guideline - Third Edition.* Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2004. NCCLS Document H18-A3.
8. Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem.* 1988;34:27–33.
9. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *How to Define and Determine Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline - Second Edition.* Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2000. NCCLS Document C28-A2.
10. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline - Second Edition.* Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005. NCCLS Document EP7-A2.

IF-2018-17681331-APN-DNPM#ANMAT
Bioq. Ignacio Oscar Fresa
M.N. 10.209
Director Técnico
Siemens Healthcare S.A

Definición de los símbolos

Los siguientes símbolos pueden aparecer en la etiqueta del producto:

Símbolo	Definición	Símbolo	Definición
IVD	Dispositivo médico para diagnóstico *in vitro*	REF REF	Número de referencia
	Fabricante legal	EC REP	Representante autorizado en la Unión Europea
CE	Símbolo de la CE	CE 0088	Marca CE con número de identificación de organismo notificado
	Consulte las instrucciones de uso		Riesgo biológico
0°C	No congelar (> 0°C)		Limitación de la temperatura
	Temperatura mínima		Limitación superior de la temperatura
	Mantener protegido de la luz solar y del calor	UP	Arriba
	Fecha de caducidad	Σ (n)	Contiene material para (n) pruebas
LOT	Código de lote		Agite vigorosamente el paquete de reactivos. Consulte el apartado *Preparación de los reactivos* en las instrucciones del producto ADVIA Centaur específico del ensayo para obtener información detallada.
YYYY-MM-DD	Formato de fecha (año-mes-día)	Rev.	Revisión
MC DEF	Definición de curva maestra	CHECKSUM	Número hexadecimal variable que garantiza que los valores de definición que se ingresan para la curva maestra y para el calibrador sean válidos.
LOT DTL	Detalles del lote	DER GRÜNE PUNKT	Punto verde
	Reciclar	PRINTED WITH SOY INK	Imprimido con tinta de soja

A.N.M.A.T. FOLIO 64 MESA DE PROD. MED.

Bioq. Ignacio Oscar Fresa
M.N. 10.209
Director Técnico
Siemens Healthcare S.A

A.N.M.A.T. FOLIO 65 MESA DE ENTRD. MED.

Marcas comerciales

ADVIA Centaur y ReadyPack son marcas comerciales de Siemens Healthcare Diagnostics.

© 2014 Siemens Healthcare Diagnostics. Reservados todos los derechos.

US Pats 5,609,822; 5,788,928; 6,664,043

Made in: USA

Siemens Healthcare Diagnostics Inc.
511 Benedict Avenue
Tarrytown, NY 10591-5097 USA

EC REP Siemens Healthcare Diagnostics Ltd.
Sir William Siemens Sq.
Frimley, Camberley, UK GU16 8QD

Global Siemens Headquarters
Siemens AG
Wittelsbacherplatz 2
80333 Muenchen
Germany

Global Siemens Healthcare Headquarters
Siemens AG
Healthcare Sector
Henkestrasse 127
91052 Erlangen
Germany
Phone: +49 9131 84-0
www.siemens.com/healthcare

Global Division
Siemens Healthcare
Diagnostics Inc.
511 Benedict Avenue
Tarrytown, NY 10591-5097
USA
www.siemens.com/diagnostics

Bioq. Ignacio Oscar Fiol
M.N. 10.206
Director Técnico
Siemens Healthcare S.A.

000055

SIEMENS

ADVIA Centaur® CP
Immunoassay System

ORIGINAL
FOLIO 166
AREA DE PROD. MED.

Ácido valproico (VALP)

Resumen del ensayo

Tipo de muestra	Suero, plasma heparinizado, plasma con EDTA
Volumen de la muestra	25 µl
Calibrador	28
Sensibilidad y rango del ensayo	1 – 150 µg/ml (6,93 – 1039,5 µmol/l)

Contenido

REF	Contenido	Número de pruebas
05258292	5 cartuchos de reactivo primario ReadyPack® que contienen reactivo lite y fase sólida para VALP de ADVIA Centaur® Tarjeta de curva maestra para VALP de ADVIA Centaur y ADVIA Centaur CP	250
o bien		
05256877	1 cartucho de reactivo primario ReadyPack que contiene reactivo lite y fase sólida para VALP de ADVIA Centaur Tarjeta de curva maestra para VALP de ADVIA Centaur y ADVIA Centaur CP	50

Uso previsto

Para uso diagnóstico *in vitro* en la determinación cuantitativa de ácido valproico en suero o plasma usando el sistema ADVIA Centaur CP.

Material necesario pero no suministrado

REF	Descripción	Contenido
05260521	Calibrador 28	6 viales de calibrador bajo CAL L 6 viales de calibrador alto CAL H
o bien		
05259132	Calibrador 28	2 viales de calibrador bajo CAL L 2 viales de calibrador alto CAL H

IF-2018-17681331-APN-DNPM#ANMAT
Bioq. Ignacio Oscar Fresa
M.N. 10208
Director Técnico
Siemens Healthcare S.A

Reactivos opcionales

REF	Descripción	Contenido
04311114 (110317)	Multidiluyente 5 para ADVIA Centaur M-DIL 5	2 cartuchos de reactivo auxiliar ReadyPack que contienen 5 ml/cartucho
08839946 (570055)	Multidiluyente 5 M-DIL 5	20 ml/vial
05261307	Material de curva maestra para VALP	7 x 1 ml

Resumen y explicación de la prueba [1-3]

El ácido valproico (ácido 2-propilpentanoico) es un fármaco anticonvulsivo que se emplea solo o en combinación con otros fármacos anticonvulsivos para el control de las crisis convulsivas. Si los niveles séricos o plasmáticos de este fármaco son demasiado bajos, el control de las crisis convulsivas no se mantiene; si los niveles son demasiado elevados, aumenta el riesgo de toxicidad.

Es difícil predecir la semivida de este fármaco en un individuo concreto. Debido a que tanto el metabolismo como la eliminación de este fármaco varían según cada individuo, se recomienda realizar un seguimiento minucioso de los niveles séricos o plasmáticos de ácido valproico en los individuos que reciben tratamiento con ácido valproico.

Principio del ensayo

El ensayo Ácido valproico de ADVIA Centaur CP es un inmunoensayo competitivo que utiliza tecnología de quimioluminiscencia directa. El ácido valproico presente en la muestra del paciente compite con el ácido valproico marcado con éster de acridinio presente en el reactivo lite por una cantidad limitada de anticuerpo monoclonal de ratón anti-ácido valproico, que está unido de forma covalente a partículas paramagnéticas de la fase sólida.

El sistema efectúa automáticamente los pasos siguientes:

- dispensa 25 µl de muestra en una cubeta
- dispensa 100 µl de reactivo lite e incuba la solución durante 3,0 minutos a 37°C
- dispensa 300 µl de fase sólida e incuba la solución durante 6,3 minutos a 37°C
- separa, aspira y lava las cubetas con solución de lavado 1
- dispensa 300 µl de reactivo ácido (R1) y 300 ml de reactivo base (R2) para iniciar la reacción de quimioluminiscencia
- presenta los resultados obtenidos de acuerdo con la opción seleccionada, tal y como se describe en las instrucciones de funcionamiento del sistema o en el sistema de ayuda en pantalla

Existe una relación inversa entre la cantidad de ácido valproico presente en la muestra del paciente y la cantidad de unidades relativas de luz (RLU) detectadas por el sistema.

IF-2018-17681831-APN-DNPM#ANMAT
Bioq. Ignacio Oscar Fresa
M.N. 10.209
Director Técnico
Siemens Healthcare S.A

Recogida y manipulación de las muestras

NOTA: Las referencias literarias disponibles presentan recomendaciones complejas y contradictorias sobre el uso de los tubos con barrera de gel para las muestras de vigilancia de fármacos terapéuticos. Cada laboratorio debe ponerse en contacto con su fabricante de tubos específico para obtener información adicional y recomendaciones sobre los análisis de vigilancia de fármacos terapéuticos con los sistemas ADVIA Centaur.

Los tipos de muestra recomendados para este ensayo son el suero, el plasma heparinizado y el plasma con EDTA. Las concentraciones medias medidas de ácido valproico de las muestras [n=10, rango: 79,6 a 94,1 µg/ml (551,6 to 652,1 µmol/l)] recogidas en tubos de recogida con heparina estaban dentro del -0,8% (rango: -10,5 a 9,9%) de las concentraciones medidas en tubos de recogida de suero (con tapón rojo) de control. Las muestras [n = 10; rango: 80,9 a 94,1 µg/ml (560,6 a 652,1 µmol/l)] recogidas en tubos de recogida con EDTA mostraron concentraciones medidas de ácido valproico del -2,2% (rango: -8,5 a 5,3%) en comparación con las muestras recogidas en tubos de recogida de suero con tapón rojo de control. Los datos se obtuvieron en el sistema ADVIA Centaur.

El instituto estadounidense sobre normas de laboratorio (CLSI, Clinical and Laboratory Standards Institute, antes NCCLS) ha elaborado las siguientes recomendaciones para la manipulación y el almacenamiento de muestras de sangre[4]:

- Todas las muestras de sangre deben extraerse de conformidad con las precauciones universales de venopunción.
- Debe dejarse que las muestras coagulen adecuadamente antes de la centrifugación.
- Mantener los tubos tapados y en posición vertical en todo momento.
- No deben utilizarse muestras que hayan estado almacenadas a temperatura ambiente durante más de 8 horas.
- Si el ensayo no se completa en el transcurso de 8 horas, las muestras deben taparse bien y refrigerarse a una temperatura entre 2°C y 8°C.
- Si las muestras no se analizan en el transcurso de 48 horas, deben congelarse a una temperatura inferior o igual a -20°C.
- No congelar las muestras más de una vez y mezclarlas bien una vez descongeladas.
- Las muestras pueden permanecer congeladas un máximo de 1 mes en congeladores sin mecanismo antiescarcha.

Antes de colocarlas en el sistema, asegurarse de que las muestras tengan las características siguientes:

- Las muestras no contienen fibrina ni otras materias particuladas. Eliminar las partículas por centrifugación.
- Las muestras no tienen burbujas ni espuma.

Reactivos

Almacenar los reactivos en posición vertical a una temperatura de 2°C a 8°C.
Mezclar todos los cartuchos de reactivos primarios manualmente antes de cargarlos en el sistema. Inspeccionar visualmente el fondo del cartucho de reactivo para asegurarse de que todas las partículas se hayan dispersado y se encuentren en suspensión. Para obtener información detallada sobre cómo preparar los reactivos para su uso, consultar el Manual del usuario.

Mantener protegido de la luz solar.
Mantener protegidos los cartuchos de reactivos de toda fuente de luz. Los cartuchos de reactivos cargados en el instrumento están protegidos de la luz. Conservar los cartuchos de reactivos no usados a una temperatura entre 2°C y 8°C protegidos de toda fuente de luz.

Bioq. Ignacio Oscar Frola
M.N. 10209
Director Técnico
Siemens Healthcare S.A

IF-2018-17081332-APN-DNPM#ANMAT

Cartucho de reactivo	Reactivo	Volumen	Componentes	Conser-vación	Estabilidad
Cartucho de reactivo primario ReadyPack para VALP de ADVIA Centaur	Reactivo lite	5,0 ml/ cartucho de reactivo	ácido valproico (~0,2 ng/ml) marcado con éster de acridinio en solución salina tamponada con fosfato con seroalbúmina bovina, gammaglobulina bovina y conservantes	2–8°C	hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del cartucho. Para obtener información sobre la estabilidad en el instrumento, consultar *Estabilidad en el instrumento e intervalo de calibración.*
	Fase sólida	15,0 ml/ cartucho de reactivo	anticuerpo monoclonal anti-ácido valproico de ratón (~6,7 µg/vial) acoplado a partículas paramagnéticas en tampón salino con fosfato con seroalbúmina bovina, gammaglobulina bovina y conservantes	2–8°C	hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del cartucho. Para obtener información sobre la estabilidad en el instrumento, consultar *Estabilidad en el instrumento e intervalo de calibración.*
Cartucho de reactivo auxiliar ReadyPack de ADVIA Centaur M.OTI 5	Multidiluyente 5	5,0 ml/ cartucho de reactivo	plasma humano con azida sódica (< 0,1%)	2–8°C	hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del cartucho o 28 días consecutivos tras la apertura del cartucho de reactivo auxiliar

Las fichas de datos de seguridad (MSDS/SDS) están disponibles en www.siemens.com/diagnostics.

¡PRECAUCIÓN! PELIGRO BIOLÓGICO POTENCIAL: Contiene material de origen humano. Aunque cada unidad donante de suero o plasma humano utilizada en la fabricación de este producto ha sido probada y ha resultado no reactiva para el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), el anticuerpo de la hepatitis C (VHC) y el anticuerpo del VIH-1/2 por métodos aprobados por la FDA, todos los productos fabricados utilizando material de origen humano deben ser manipulados como si fueran potencialmente infecciosos. Debido a que ningún método de análisis puede ofrecer una garantía completa de la ausencia de los virus de la hepatitis B o C, VIH u otros agentes infecciosos, estos productos deben manejarse de acuerdo con las buenas prácticas de laboratorio establecidas[5-7].

PRECAUCIÓN: Este dispositivo contiene material de origen animal y debe manipularse como potencial portador y transmisor de enfermedades.

NOTA: La azida sódica puede reaccionar con las tuberías de cobre y plomo y formar azidas metálicas explosivas. Cuando se eliminen los reactivos, enjuagar con agua abundante para evitar la acumulación de azidas, si la eliminación es a través de los desagües sanitarios de acuerdo con la normativa vigente.

Para uso diagnóstico *in vitro*.

IF-2018-17681331-APN-DNPM#ANMAT
Bioq. Ignacio Oscar Fresa
M.N. 10.209
Director Técnico
Siemens Healthcare S.A

Carga de reactivos

Asegurarse de que el sistema tenga suficientes cartuchos de reactivos primarios y auxiliares. Para obtener información detallada sobre la preparación del sistema, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema o el sistema de ayuda en pantalla.

Mezclar todos los cartuchos de reactivos primarios manualmente antes de cargarlos en el sistema. Inspeccionar visualmente el fondo del cartucho de reactivo para asegurarse de que todas las partículas se hayan dispersado y se encuentren en suspensión. Para obtener información detallada sobre cómo preparar los reactivos para su uso, consultar el Manual del usuario.

Cargar los cartuchos de reactivos primarios en el área de reactivos primarios. Las flechas en el extremo de la etiqueta se pueden usar como guía para la colocación. No obstante, la colocación de los cartuchos de reactivos primarios en la izquierda, en la derecha y en el centro no es necesaria, ya que en el sistema ADVIA Centaur CP sólo hay una aguja de reactivo. El sistema mezcla automáticamente los cartuchos de reactivos primarios para mantener la suspensión homogénea de los reactivos. Para obtener información detallada sobre la carga de reactivos, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema o el sistema de ayuda en pantalla.

Si se requiere la dilución automática de una muestra, cargar Multidiluyente 5 de ADVIA Centaur en el área para reactivos auxiliares.

Estabilidad en el instrumento e intervalo de calibración

Estabilidad en el instrumento	Intervalo de calibración
42 días	14 días

Además, el ensayo Ácido valproico de ADVIA Centaur CP requiere una calibración a dos puntos:

- cuando cambien los números de lote de los cartuchos de reactivos primarios
- cuando se reemplacen componentes del sistema
- cuando los resultados del control de calidad estén repetidamente fuera de rango
- cuando se cargue un cartucho de reactivo primario sin usar una vez terminado el intervalo de calibración de 14 días.

NOTA:

- Si el cartucho de reactivo primario se sustituye antes de que termine el intervalo de calibración de 14 días, no es necesario volver a realizar la calibración siempre que el cartucho de reactivo pertenezca al mismo lote.
- Desechar los cartuchos de reactivos primarios al finalizar el intervalo de estabilidad en el instrumento.
- No usar los reactivos después de la fecha de caducidad.

Calibración de curva maestra

El ensayo Ácido valproico de ADVIA Centaur CP requiere una calibración de curva maestra, cuando se utiliza un número de lote nuevo de reactivo lite y fase sólida. Utilizar el lector de códigos de barras o el teclado para introducir en el sistema los valores de la curva maestra cada vez que se use un número de lote nuevo de reactivo lite y fase sólida. La tarjeta de curva maestra contiene los valores de la curva maestra. Para obtener información detallada sobre la introducción de valores de calibración, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema o el sistema de ayuda en pantalla.

IF-2018-17681337-APN-DNPM#ANMAT
Bioq. Ignacio Oscar Fresa
M.N. 10209
Director Técnico
Siemens Healthcare S.A
página 19 de 42

Control de calidad

Siga las reglamentaciones gubernamentales o los requisitos de acreditación para conocer la frecuencia de control de calidad.

Para obtener información detallada sobre la introducción de valores de control de calidad, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema o el sistema de ayuda en pantalla.

Para supervisar el funcionamiento y los gráficos de tendencias del sistema, como requerimiento mínimo, analizar dos niveles de material de control de calidad cada día que se analicen muestras. También deben analizarse muestras de control de calidad cuando se lleve a cabo una calibración a dos puntos. Tratar todas las muestras para control de calidad como si se tratase de muestras de pacientes.

Siemens Healthcare Diagnostics recomienda el uso de materiales de control de calidad comercializados con al menos 2 niveles (bajo y alto). Se consigue un nivel de rendimiento satisfactorio cuando los valores de analitos obtenidos se encuentran dentro del rango de control aceptable para el sistema o cuando se encuentran dentro de su rango, determinado mediante un sistema interno adecuado de control de calidad del laboratorio.

Si los resultados del control de calidad no están dentro de los valores previstos o de los valores establecidos por el laboratorio, no informe de los resultados. Haga lo siguiente:

- Verificar que los materiales no hayan caducado.
- Verificar que se haya llevado a cabo el servicio de mantenimiento requerido.
- Asegurarse de que el ensayo se haya realizado de acuerdo con las instrucciones de uso.
- Repetir el análisis con muestras de control de calidad nuevas.
- Si es necesario, ponerse en contacto con el distribuidor o proveedor de asistencia técnica local.

Volumen de la muestra

Este ensayo requiere 25 µl de muestra para una determinación única. Este volumen no incluye el volumen muerto del contenedor de muestras ni el volumen adicional que se requiere cuando se realizan duplicados u otras pruebas en la misma muestra. Para obtener información detallada acerca de la determinación del volumen mínimo requerido, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema o el sistema de ayuda en pantalla.

NOTA: El volumen de muestra requerido para realizar diluciones en el instrumento difiere del volumen de muestra requerido para realizar una determinación única. Consultar en la información siguiente el volumen de muestra requerido para realizar diluciones en el instrumento:

Dilución	Volumen de muestra (µl)
1:2	100

Procedimiento del ensayo

Para obtener información detallada sobre el procedimiento, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema o el sistema de ayuda en pantalla.

A.N.M.A.T. FOLIO 21 DIRECTOR TÉCNICO

IF-2018-15768032-APN-DNPM#ANMAT
M.N. 10.209
Director Técnico
Siemens Healthcare S.A

A.N.M.A.T. FOLIO 72 MESA DE ENTRADA

Notas sobre procedimientos

Cálculos

Para obtener información detallada sobre cómo calcula el sistema los resultados, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema o el sistema de ayuda en pantalla.

El sistema presenta los resultados de ácido valproico en µg/ml (unidades comunes) o µmol/l (unidades SI), dependiendo de las unidades que se definan al preparar el ensayo. La fórmula de conversión es 1 µg/ml = 6,93 µmol/l.

Diluciones

- Para obtener resultados precisos, diluir y volver a analizar las muestras con niveles de ácido valproico superiores a 150 µg/ml (1039,5 µmol/l).
- Preparar las muestras de pacientes manualmente o usar la característica de dilución automática.
- Para las diluciones automáticas, asegurarse de que esté cargado el Multidiluyente 5 de ADVIA Centaur y definir los parámetros del sistema de la siguiente manera:

  Punto de dilución: ≤ 150 µg/ml (1039,5 µmol/l)

  Factor de dilución: 2

  Para obtener información detallada sobre las diluciones automáticas, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema o el sistema de ayuda en pantalla.
- Diluir manualmente las muestras del paciente cuando los resultados del paciente excedan la linealidad del ensayo al usarse una dilución automática o cuando el protocolo del laboratorio requiera una dilución manual.
- Utilizar Multidiluyente 5 para diluir manualmente las muestras del paciente y, a continuación, cargar la muestra diluida en el soporte de muestras, reemplazando la muestra no diluida.
- Asegurarse de que los resultados se corrijan matemáticamente con respecto a la dilución. Si se introduce un factor de dilución al programar la prueba, el sistema calculará automáticamente el resultado.

Eliminación

Desechar los materiales peligrosos y contaminados biológicamente de acuerdo con la normativa del centro. Desechar todos los materiales de manera segura y aceptable conforme a la normativa vigente.

Limitaciones

Este ensayo no ha sido validado para la realización de pruebas en recién nacidos.

Los anticuerpos heterófilos del suero humano pueden reaccionar con las inmunoglobulinas del reactivo e interferir en los inmunoensayos *in vitro*[8]. Los pacientes que están expuestos habitualmente a animales o a productos de suero animal pueden ser propensos a esta interferencia y podrían observarse resultados anormales. Puede ser necesaria información adicional para efectuar un diagnóstico.

IF-2018-17681321-APN-DNPM#ANMAT
Bioq. Ignacio Oscar Tresa
M.N. 10.209
Director Técnico
Siemens Healthcare S.A

000062

A.N.M.A.T. FOLIO 13 PERA DE PRO. MED.

Las muestras de suero que están o son . . .	Presentan un cambio < 5% y/o estadísticamente no significativo (p ≥ 0,05, prueba de la t) en los resultados hasta . . .
hemolizadas	500 mg/dl de hemoglobina
lipémicas	3000 mg/dl de triglicéridos
ictéricas	5 mg/dl de bilirrubina
proteinémicas	2 g/dl de proteínas

Las sustancias interferentes endógenas se determinaron para este ensayo con el sistema ADVIA Centaur.

Resultados esperados

Se ha comunicado un rango terapéutico de 50 a 100 µg/ml (347 a 693 µmol/l) para el ácido valproico.[1-3]

Al igual que con todos los ensayos de fármacos terapéuticos, cada laboratorio debe determinar la idoneidad de este rango para la evaluación diagnóstica de los resultados del paciente.[9]

Características de la prueba

Especificidad

Los compuestos que aparecen a continuación se añadieron en las concentraciones indicadas a mezclas de muestras de suero con concentraciones de ácido valproico de 55,8 a 69,0 µg/ml (386,7 a 478,2 µmol/l). Se compararon los resultados del ensayo Ácido valproico de ADVIA Centaur de las muestras enriquecidas con los resultados de muestras de control no enriquecidas. Estos compuestos no tuvieron un efecto significativo sobre la medición del ensayo Ácido valproico de ADVIA Centaur (p ≥ 0,05, prueba de la t):

Compuesto	Cantidad añadida (µg/ml)
Carbamazepina	1000
Clonazepam	100
Diazepam	100
Etosuximida	1000
Fenobarbital	750
Fenitoína	1000
Primidona	1000
Ácido acetilsalicílico	1000

Las interferencias se determinaron para este ensayo con el sistema ADVIA Centaur, de acuerdo con el documento EP7-A2 del CLSI[10].

Sensibilidad y rango del ensayo

El ensayo Ácido valproico de ADVIA Centaur CP mide concentraciones de ácido valproico de hasta 150 µg/ml (1039,5 µmol/l) con una concentración mínima detectable de 1 µg/ml (6,93 µmol/l). La sensibilidad analítica se define como la concentración de ácido valproico que corresponde al valor de RLU de dos desviaciones estándar menor que la media de RLU de 10 determinaciones repetidas del estándar cero del ensayo Ácido valproico.

IF-2018-17681331-APN-DNPM#ANMAT

Bioq. Ignacio Oscar Presa
M.N. 10.209
Director Técnico
Siemens Healthcare S.A

Comparación de métodos

Para 294 muestras (de pacientes adultos) con concentraciones dentro del rango de 0,96 a 145,5 µg/ml (6,65 a 1008,3 µmol/l), la relación entre el ensayo Ácido valproico de ADVIA Centaur CP y el ensayo Ácido valproico de ADVIA Centaur se define por la ecuación:

Ácido valproico de ADVIA Centaur CP = 0,96 (Ácido valproico de ADVIA Centaur) + 0,75 µg/ml

Coeficiente de correlación (r) = 0,94

Para 75 muestras (de pacientes adultos) con concentraciones dentro del rango de 1,3 a 135 µg/ml (9,0 a 935,6 µmol/l), la relación entre el ensayo Ácido valproico de ADVIA Centaur CP y el ensayo Ácido valproico de ACS:180® se define por la ecuación:

Ácido valproico de ADVIA Centaur CP = 0,98 (Ácido valproico de ACS:180) + 0,69 µg/ml

Coeficiente de correlación (r) = 0,993

Recuperación con dilución

Se diluyeron seis muestras de suero humano con concentraciones de ácido valproico dentro del rango de 92,05 a 133,86 µg/ml (637,9 a 927,6 µmol/l) a 1:2, 1:4, 1:8 y 1:16 con Multidiluyente 5 y se analizaron para determinar la recuperación y el paralelismo. Las recuperaciones variaron entre el 89,7% y el 106,7%, con una media del 96,95%.

Muestra	Dilución	Cantidad observada (µg/ml)	Cantidad esperada (µg/ml)	Cantidad observada (µmol/l)	Cantidad esperada (µmol/l)	Recuperación (%)
1	—	113,64		787,6		
	1:2	60,60	56,82	420,0	393,8	106,66
	1:4	29,35	28,41	203,4	196,9	103,31
	1:8	13,74	14,21	95,2	98,4	96,72
	1:16	6,22	7,10	43,1	49,2	87,56
	Media					98,56
2	—	132,66		919,3		
	1:2	64,22	66,33	445,0	459,7	96,82
	1:4	31,23	33,16	216,4	229,8	94,15
	1:8	16,00	16,58	110,9	114,9	96,50
	1:16	7,70	8,29	53,3	57,5	92,84
	Mean					95,08
3	—	133,86		927,6		
	1:2	62,90	66,93	435,9	463,8	93,98
	1:4	33,18	33,46	230,0	231,9	99,16
	1:8	16,25	16,73	112,6	116,0	97,09
	1:16	7,56	8,37	52,4	58,0	90,40
	Media					95,16
4	—	112,03		776,4		
	1:2	56,39	56,01	390,8	388,2	100,67
	1:4	28,46	28,01	197,2	194,1	101,60
	1:8	13,13	14,00	91,0	97,0	93,75
	1:16	6,03	7,00	41,8	48,5	86,14
	Media					95,54

Biq. Oscar Fresa
M.N. 10.209
Director Técnico
Siemens Healthcare S.A

Muestra	Dilución	Cantidad observada (µg/ml)	Cantidad esperada (µg/ml)	Cantidad observada (µmol/l)	Cantidad esperada (µmol/l)	Recuperación (%)
5	—	92,05		637,9		
	1:2	46,48	46,02	322,1	318,9	100,99
	1:4	23,44	23,01	162,5	159,5	101,87
	1:8	11,53	11,51	79,9	79,7	100,23
	1:16	5,67	5,75	39,3	39,9	98,55
	Media					100,41
Media						**96,95**

Recuperación por adición

Se añadieron cantidades variables de ácido valproico a cinco muestras de suero normal sin ácido valproico. Las recuperaciones variaron entre el 91,5% y el 120,2%, con una media del 105,4%.

Muestra	Cantidad añadida (µg/ml)	Cantidad observada (µg/ml)	Cantidad añadida (µmol/l)	Cantidad observada (µmol/l)	Recuperación (%)
1	—	0,0	—	0,0	
	27,9	30,0	193,3	208,1	107,6
	42,9	45,5	297,1	315,4	106,2
	62,8	69,2	425,2	479,4	110,1
	90,8	91,7	629,4	635,6	101,0
	114,5	119,2	793,8	826,3	104,1
	Media				105,8
2	—	0,0	—	0,0	
	27,9	27,2	193,3	188,8	97,6
	42,9	45,3	297,1	313,6	105,6
	62,8	64,0	425,2	443,6	101,9
	90,8	90,1	629,4	624,5	99,2
	114,5	112,2	793,8	777,7	98,0
	Media				100,5
3	—	0,0	—	0,0	
	27,9	30,3	193,3	209,8	108,5
	42,9	44,6	297,1	309,0	104,0
	62,8	73,0	425,2	505,6	116,2
	90,8	97,6	629,4	676,1	107,4
	114,5	104,8	793,8	726,3	91,5
	Media				105,5

Bioq. Ignacio Oscar Fresa
M.N. 10.209
Director Técnico
Siemens Healthcare S.A

Muestra	Cantidad añadida (µg/ml)	Cantidad observada (µg/ml)	Cantidad añadida (µmol/l)	Cantidad observada (µmol/l)	Recuperación (%)
4	—	0,0	—	0,0	
	27,9	31,5	193,3	218,6	113,0
	42,9	46,2	297,1	320,3	107,8
	62,8	75,5	425,2	523,3	120,2
	90,8	94,3	629,4	653,4	103,8
	114,5	111,8	793,8	774,6	97,6
	Media				108,5
5	—	0,0	—	0,0	
	27,9	31,9	193,3	221,4	114,5
	42,9	45,2	297,1	312,9	105,3
	62,8	69,4	425,2	480,8	110,5
	90,8	87,9	629,4	609,1	96,8
	114,5	120,6	793,8	835,9	105,3
	Media				106,5
Media					**105,4**

Las pruebas de recuperación por adición se determinaron para este ensayo con el sistema ADVIA Centaur.

Precisión

Se analizaron tres muestras 4 veces en 20 series en 2 sistemas (n = 160 para cada muestra), durante un periodo de 20 días. Se obtuvieron los siguientes resultados:

Media (µg/ml)	Media (µmol/l)	CV intraserie (%)	CV interseries (%)	% de CV total
25,92	179,6	3,0	2,8	4,1
69,63	482,5	2,1	1,4	2,5
115,3	799,0	2,1	1,5	2,6

Comprobación de la normalización

El ensayo Ácido valproico de ADVIA Centaur es conforme a un estándar interno fabricado con material altamente purificado. Se evaluaron materiales de referencia estándar (SRM 1599) del NIST (National Institute of Standards and Technology), y mostraron una recuperación media del 97% de la concentración asignada. Los valores asignados a los calibradores son conformes a esta normalización.

Asistencia técnica

Para obtener servicio al cliente, ponerse en contacto con el proveedor local de servicio técnico.

www.siemens.com/diagnostics

IF-2018-17681331-APN-DNPM#ANMAT

Bioq. Ignacio Oscar Fresa
M.N. 10.209
Director Técnico
Siemens Healthcare S.A

M.N.A.T. FOLIO 46 FECHA DE PRCD. MED.

Referencias

1. Taylor WJ and Finn AL (eds). Individualizing Drug Therapy: Practical Applications of Drug Monitoring. Townsend, and Frank, Inc., New York, NY, Vol 2. pp 87-108 (1981).
2. Gupta RN, Eng F, Gupta ML. Gas-chromatographic analysis for valproic acid as phenacyl esters. Clin Chem. 1979.25:1303-1305.
3. Oellerich M. Enzyme immunoassays in clinical chemistry: Present status and trends. J Clin Chem Clin Biochem 1980,18:197-208,
4. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens; Approved Guideline - Third edition.* Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2004. NCCLS Document H18-A3.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline - Third Edition.* Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005. NCCLS Document M29-A3.
6. Centers for Disease Control. 1988. Update: Universal precautions for prevention of transmission of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus and other bloodborne pathogens in healthcare settings. MMWR 37:377-82, 387-8.
7. Federal Occupational Safety and Health Administration. Bloodborne Pathogens Standard. 29 CFR 1910.1030.
8. Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. Clin Chem 1988;34:27–33.
9. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *How to Define and Determine Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline - Second Edition.* Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2000. NCCLS Document C28-A2.
10. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline - Second Edition.* Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005. NCCLS Document EP7-A2.

ADVIA Centaur, ReadyPack y ACS:180 son marcas comerciales registradas de Siemens Healthcare Diagnostics.

© 2008 Siemens Healthcare Diagnostics Inc. Reservados todos los derechos.

US Pats 4,918,192; 5,110,932; 5,656,426; 5,609,822; 5,788,928

Made in: USA

Siemens Healthcare Diagnostics Inc.
511 Benedict Avenue
Tarrytown, NY 10591-5097 USA

EC REP Siemens Healthcare Diagnostics Ltd.
Sir William Siemens Sq.
Frimley, Camberley, UK GU16 8QD

Global Siemens Headquarters
Siemens AG
Wittelsbacherplatz 2
80333 Muenchen
Germany

Global Siemens Healthcare Headquarters
Siemens AG
Healthcare Sector
Henkestrasse 127
91052 Erlangen
Germany
Phone: +49 9131 84-0
www.siemens.com/healthcare

Global Division
Siemens Healthcare
Diagnostics Inc.
511 Benedict Avenue
Tarrytown, NY 10591-5097
USA
www.siemens.com/diagnostics

Ignacio José Fresa
M.N. 10209
Director Técnico
Siemens Healthcare S.A

A.N.M.A.T. FOLIO 28 FIRMA DE PROD. MED.

Definición de los símbolos

Los siguientes símbolos pueden aparecer en la etiqueta del producto:

Símbolo	Definición	Símbolo	Definición
IVD	Dispositivo médico para diagnóstico *in vitro*	REF	Número de referencia
	Fabricante legal	EC REP	Representante autorizado en la Unión Europea
CE	Símbolo de la CE	CE 0088	Marca CE con número de identificación de organismo notificado
	Consulte las instrucciones de uso		Riesgo biológico
0°C	No congelar (> 0°C)		Limitación de la temperatura
	Temperatura mínima		Limitación superior de la temperatura
	Mantener protegido de la luz solar y del calor		Arriba
	Fecha de caducidad	Σ (n)	Contiene material para (n) pruebas
LOT	Código de lote		Agite vigorosamente el paquete de reactivos. Consulte el apartado *Preparación de los reactivos* en las instrucciones del producto ADVIA Centaur específico del ensayo para obtener información detallada.
YYYY-MM-DD	Formato de fecha (año-mes-día)	Rev.	Revisión
MC DEF	Definición de curva maestra	CHECKSUM	Número hexadecimal variable que garantiza que los valores de definición que se ingresan para la curva maestra y para el calibrador sean válidos.
LOT DTL	Detalles del lote	DER GRÜNE PUNKT	Punto verde
	Reciclar	PRINTED WITH SOY INK	Imprimido con tinta de soja

Bioq. Ignacio Oscar Fresa
M.N. 16.209
Director Técnico
Siemens Healthcare S.A

IF-2018-17481491-APN-DNPM#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 78 AREA DE PROD. MED.

Bioq. Ignacio Oscar Fresa
Director Técnico
Siemens Healthcare S.A.

IF-2018-17681337-APN-DNPM#ANMAT

000069
DUPLICADO
FOLIO 80
MESA DE PROD. MED.

SIEMENS

ADVIA Centaur®
ADVIA Centaur® XP
ADVIA Centaur® XPT
Immunoassay Systems

Ácido valproico (VALP)

Fecha y revisión actual [a]	Rev. E, 2014-08	
Nombre del producto	Ensayo ADVIA Centaur® Valproic Acid (250 pruebas) Ensayo ADVIA Centaur Valproic Acid (50 pruebas)	REF 05258292. REF 05256877
Sistemas	Sistema ADVIA Centaur Sistema ADVIA Centaur XP Sistema ADVIA Centaur XPT	
Materiales necesarios pero no suministrados	ADVIA Centaur Calibrator 28 (6 cartuchos) ADVIA Centaur Calibrator 28 (2 cartuchos)	REF 05260521 REF 05259132
Tipos de muestras	Suero, plasma heparinizado, plasma con EDTA	
Intervalo de ensayo	1–150 µg/ml (6,93–1039,5 µmol/l)	
Almacenamiento de reactivos	2–8°C	
Estabilidad de reactivos en el sistema	14 días	

[a] En la Rev. B o posterior, una barra vertical en el margen indica una actualización técnica de la versión anterior.

Uso previsto

Para uso como diagnóstico *in vitro* en la determinación cuantitativa del ácido valproico en suero o en plasma con los sistemas ADVIA Centaur®, ADVIA Centaur XP y ADVIA Centaur XPT.

Resumen y explicación

El ácido valproico (ácido 2-propilpentanoico) es un fármaco anticonvulsivo que se emplea solo o en combinación con otros fármacos anticonvulsivos para el control de las crisis convulsivas. Si los niveles séricos o plasmáticos de este fármaco son demasiado bajos, el control de las crisis convulsivas no se mantiene; si los niveles son demasiado elevados, aumenta el riesgo de toxicidad[1–3].

Es difícil predecir la semivida de este fármaco en un individuo concreto. Debido a que tanto el metabolismo como la eliminación de este fármaco varían según cada individuo, se recomienda realizar un seguimiento minucioso de los niveles séricos o plasmáticos de ácido valproico en los individuos que reciben tratamiento con ácido valproico[1–3].

Principios del procedimiento

El ensayo ADVIA Centaur Valproic Acid es un inmunoensayo competitivo que utiliza tecnología de quimioluminiscencia directa. El ácido valproico presente en la muestra del paciente compite con el ácido valproico marcado con éster de acridinio presente en el reactivo Lite por una cantidad limitada de anticuerpo monoclonal de ratón antiácido valproico, que está unido de forma covalente a partículas paramagnéticas de la fase sólida.

Dra. Ignacia Ossa Dueñas
M.N. 10.209
Director Técnico
Siemens Healthcare S.A

IF-2018-17681951-APN-DNPM#ANMAT

COPIA FIEL DEL ORIGINAL FOLIO 82 MESA DE PROD. MED.

Reactivos

Reactivo	Descripción	Almacenamiento	Estabilidad del reactivo
Cartucho de reactivo primario ReadyPack® ADVIA Centaur VALP; reactivo Lite	5,0 ml/cartucho de reactivo ácido valproico (~0,2 ng/ml) marcado con éster de acridinio en solución salina tamponada con fosfato con seroalbúmina bovina, gammaglobulina bovina y conservantes	2–8°C	**Sin abrir:** Estable hasta la fecha de vencimiento indicada en la caja **En el sistema:** 14 días
Cartucho de reactivo primario ReadyPack ADVIA Centaur VALP; reactivo de fase sólida	15,0 ml/cartucho de reactivo anticuerpo monoclonal anti-ácido valproico de ratón (~6,7 µg/ml) acoplado a partículas paramagnéticas en tampón salino con fosfato con seroalbúmina bovina, gammaglobulina bovina y conservantes	2–8°C	**Sin abrir:** Estable hasta la fecha de vencimiento indicada en la caja **En el sistema:** 14 días
Cartucho de reactivo auxiliar ReadyPack ADVIA Centaur; Multidiluyente 5[a] M-DIL 5	5,0 ml/cartucho de reactivo plasma humano con azida sódica (< 0,1%)	2–8°C	**Sin abrir:** Hasta la fecha de caducidad indicada en el cartucho **En el sistema:** 28 días consecutivos tras la apertura del cartucho de reactivo auxiliar
ADVIA Centaur Multi-Diluent 5[a] M-DIL 5 (Multidiluyente 5)	20,0 ml/vial plasma humano con azida sódica (< 0,1%)	2–8°C	**Sin abrir:** Hasta la fecha de caducidad indicada en el vial

a Consultar *Materiales opcionales*.

Advertencias y precauciones

Las hojas de datos de seguridad (MSDS/SDS) se encuentran en www.siemens.com/diagnostics.

PRECAUCIÓN PELIGRO BIOLÓGICO

Contiene material de origen humano. Aunque cada unidad donante de suero o plasma humano utilizada en la fabricación de este producto ha sido probada y ha resultado no reactiva para el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), el anticuerpo de la hepatitis C (VHC) y el anticuerpo del VIH-1/2 por métodos aprobados por la FDA, todos los productos fabricados utilizando material de origen humano deben ser manipulados como si fueran potencialmente infecciosos. Debido a que ningún método de análisis puede ofrecer una garantía completa de la ausencia de los virus de la hepatitis B o C, VIH u otros agentes infecciosos, estos productos deben manejarse de acuerdo con las buenas prácticas de laboratorio establecidas[4–6].

PRECAUCIÓN

Este dispositivo contiene material de origen animal y debe manejarse como posible portador y transmisor de enfermedades.

Contiene azida sódica como conservante. La azida sódica puede reaccionar con las tuberías de cobre o plomo, y formar azidas metálicas explosivas. Al momento de eliminarlos, evacúe los reactivos con un gran volumen de agua a fin de evitar la acumulación de azidas. La eliminación por los sistemas de drenaje debe realizarse en conformidad con los requisitos de la regulación vigente.

Bioq. Ignacio Oscar Fern
M.N. 10209
Director Técnico
Siemens Healthcare S.A

IF-2018-17581337-APN-DNPM#ANMAT

Deseche los materiales peligrosos o contaminados biológicamente según las prácticas adoptadas por su institución. Deseche todos los materiales de manera segura y aceptable, en conformidad con los requisitos de la regulación vigente.

Para uso en diagnóstico *in vitro*.

Preparación de reactivos

Todos los reactivos son líquidos y están listos para usar.

Mezclar manualmente todos los cartuchos de reactivos primarios antes de cargarlos en el sistema. Inspeccionar visualmente el fondo del cartucho de reactivo para asegurarse de que todas las partículas se hayan dispersado y se encuentren en suspensión. Para obtener información detallada sobre cómo preparar los reactivos para su uso, consultar el manual del usuario.

Nota

- Desechar los cartuchos de reactivos primarios al finalizar el intervalo de estabilidad en el sistema.
- No utilizar los reactivos después de la fecha de caducidad.

Almacenamiento y estabilidad

Almacenar los reactivos en posición vertical a una temperatura de 2–8°C.

Mantener protegidos los cartuchos de reactivos de toda fuente de luz y calor. Los cartuchos de reactivos cargados en el instrumento están protegidos de la luz. Conservar los cartuchos de reactivos no usados a una temperatura entre 2–8°C protegidos de toda fuente de luz y calor.

Todos los reactivos son estables a una temperatura de entre 2–8°C hasta la fecha de caducidad del embalaje.

Recolección y manejo de especímenes

Nota Las referencias literarias disponibles presentan recomendaciones complejas y contradictorias sobre el uso de los tubos con barrera de gel para las muestras de vigilancia de fármacos terapéuticos. Cada laboratorio debe ponerse en contacto con su fabricante de tubos específico para obtener información adicional y recomendaciones sobre los análisis de vigilancia de fármacos terapéuticos con los sistemas ADVIA Centaur.

Los tipos de muestras recomendados para este ensayo son el suero, el plasma heparinizado o el plasma EDTA. Las concentraciones medias medidas de ácido valproico de las muestras [n = 10, rango: (79,6 a 94,1 µg/ml) (551,6 a 652,1 µmol/l)] obtenidas en tubos de recogida con heparina fueron del -0,8% (rango: -10,5% a 9,9%) de las concentraciones medidas en tubos de recogida de suero (con tapón rojo) de control. Las muestras [n = 10; rango: (80,9 a 94,1 µg/ml) (560,6 a 652,1 µmol/l)] recogidas en tubos de recogida con EDTA mostraron concentraciones medidas de ácido valproico del -2,2% (rango: -8,5 a 5,3%) en comparación con las muestras obtenidas en tubos de recogida de suero con tapón rojo de control.

El instituto estadounidense Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ha elaborado las siguientes recomendaciones para la manipulación y el almacenamiento de muestras de sangre[7]:

- Todas las muestras de sangre deben recolectarse de acuerdo con las precauciones universales de venopunción.
- Dejar que las muestras coagulen adecuadamente antes de la centrifugación.
- Los tubos deben mantenerse siempre tapados y en posición vertical.
- No deben utilizarse muestras que hayan sido almacenadas a temperatura ambiente durante más de 8 horas.
- Si el ensayo no se completa en el transcurso de 8 horas, las muestras deben taparse bien y refrigerarse a una temperatura entre 2–8°C.

IF-2018-17681831-APN-DNPM#ANMAT
Bioq. Ignacio Oscar Yresa
M.N. 10.209
Director Técnico
Siemens Healthcare S.A
página 31 de 42

A.N.M.A.T. FOLIO 83 INST. PROD. MED.

- Si las muestras no se analizan en el transcurso de 48 horas, deben congelarse a una temperatura inferior o igual a -20°C.
- No congelar las muestras más de una vez y mezclarlas bien una vez descongeladas.
- Las muestras pueden permanecer congeladas un máximo de 1 mes en congeladores sin mecanismo antiescarcha.

La finalidad de la información sobre manipulación y conservación es orientar a los usuarios. Cada laboratorio es responsable de utilizar todas las referencias disponibles y sus propios estudios cuando se establezcan criterios de estabilidad alternativos para satisfacer necesidades específicas.

Procedimiento

Materiales provistos

Se proveen los siguientes materiales:

REF	Contenido	Número de pruebas
05258292	5 cartuchos de reactivo primario ReadyPack que contienen reactivo Lite y fase sólida ADVIA Centaur VALP Tarjeta de curva maestra ADVIA Centaur VALP	250
05256877	1 cartucho de reactivo primario ReadyPack que contiene reactivo Lite y fase sólida ADVIA Centaur VALP Tarjeta de curva maestra ADVIA Centaur VALP	50

Materiales necesarios pero no suministrados

Los materiales que se enumeran a continuación son necesarios para realizar este ensayo, pero no se proveen:

Elemento	Descripción	
REF 05260521	ADVIA Centaur Calibrator 28	6 viales de calibrador bajo CAL L 6 viales de calibrador alto CAL H
REF 05259132	ADVIA Centaur Calibrator 28	2 viales de calibrador bajo CAL L 2 viales de calibrador alto CAL H

Materiales opcionales

Los materiales que se enumeran a continuación pueden utilizarse para realizar este ensayo, pero no se proveen:

Elemento	Descripción	
REF 04311114 (110317)	ADVIA Centaur Multi-Diluent 5 M DIL 5 (Multidiluyente 5)	2 cartuchos de reactivo auxiliar ReadyPack que contienen 5 ml/cartucho
REF 08839946 (570055)	ADVIA Centaur Multi-Diluent 5 M-DIL 5 (Multidiluyente 5)	20 ml/vial
REF 05261307	ADVIA Centaur VALP Master Curve Material	7 x 1 ml

Procedimiento para el ensayo

Para obtener instrucciones detalladas sobre cómo realizar el procedimiento, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema.

El sistema realiza automáticamente las acciones siguientes:

- Dispensa 25 µl de muestra en una cubeta.

IF-2018-17681334-APN-DNPM#ANMAT

Biq. Jorge Oscar Fresa
M.N. 10.209
Director Técnico
Siemens Healthcare S.A.

VALP. A.N.M.A.T. FOLIO 84 DE PROC. MED.

- Dispensa 100 µl de reactivo Lite e incuba la solución durante 2,5 minutos a 37°C.
- Dispensa 300 µl de fase sólida e incuba la solución durante 5,0 minutos a 37°C.
- Separa, aspira y lava las cubetas con agua de calidad reactivo.

  Nota Para obtener información sobre agua de calidad reactivo, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema.
- Dispensa 300 µl de reactivo ácido y 300 µl de reactivo base para iniciar la reacción de quimioluminiscencia.
- Presenta los resultados obtenidos de acuerdo con la opción seleccionada, tal y como se describe en las instrucciones de funcionamiento del sistema.

Existe una relación inversa entre la cantidad de ácido valproico presente en la muestra del paciente y la cantidad de unidades relativas de luz (URL) detectadas por el sistema.

Preparación del sistema

Asegurarse de que el sistema tenga suficientes cartuchos de reactivos primarios y auxiliares. Para obtener información detallada sobre la preparación del sistema, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema.

Cargar los cartuchos de reactivos ReadyPack en el área de reactivos primarios usando las flechas como guía. El sistema mezcla automáticamente los cartuchos de reactivos primarios para mantener la suspensión homogénea de los reactivos. Para obtener información detallada sobre la carga de reactivos, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema.

Si se requiere la dilución automática de una muestra, cargar ADVIA Centaur Multi-Diluent 5 en la entrada para reactivos auxiliares.

Preparación de las muestras

Este ensayo requiere 25 µl de muestra para una determinación única. Este volumen no incluye el volumen muerto del contenedor de muestras ni el volumen adicional que se requiere cuando se realizan duplicados u otras pruebas en la misma muestra. Para obtener información detallada acerca de la determinación del volumen mínimo requerido, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema.

Nota El volumen de muestra requerido para realizar diluciones en el instrumento difiere del volumen de muestra requerido para realizar una determinación única. Para obtener información detallada, consultar *Diluciones*.

Antes de colocar las muestras en el sistema, comprobar que:

- Las muestras no contienen fibrina ni otra materia particulada.
- Las muestras no contienen burbujas.

Estabilidad en el sistema

Los reactivos ADVIA Centaur VALP son estables sin abrir hasta la fecha de caducidad del embalaje o en el sistema durante 14 días.

Cómo realizar la calibración

Para la calibración del ensayo ADVIA Centaur VALP, utilizar el ADVIA Centaur Calibrator 28. Realizar la calibración siguiendo las instrucciones de uso del calibrador.

Frecuencia de la calibración

Calibrar el ensayo al final del intervalo de calibración de 14 días.

Además, el ensayo ADVIA Centaur Valproic Acid requiere una calibración a dos puntos:

- Cuando se cambien los números de lote de los cartuchos de reactivos primarios.
- Cuando se reemplacen componentes del sistema.
- Cuando los resultados del control de calidad estén repetidamente fuera de rango.

Bioq. Gerardo Oscar Fresa
M.N. 10.209
Director Técnico
Siemens Healthcare S.A

2018-1768131-APN-DNPM#ANMAT
página 33 de 42

A.N.M.A.T. FOLIO 85 PROD. MED.

Calibración de curva maestra

El ensayo ADVIA Centaur Valproic Acid requiere una calibración de curva maestra cuando se utiliza un número de lote nuevo de reactivo Lite y fase sólida. Utilizar el lector de códigos de barras o el teclado para introducir en el sistema los valores de la curva maestra cada vez que se use un número de lote nuevo de reactivo Lite y fase sólida. La tarjeta de curva maestra contiene los valores de la curva maestra. Para obtener información detallada sobre la introducción de valores de calibración, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema.

Realizar el control de calidad

Respete la frecuencia de control de calidad que se señale en las regulaciones gubernamentales o en los requisitos de autorización.

Para obtener información detallada sobre la introducción de valores de control de calidad, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema.

Para controlar el funcionamiento del sistema y generar gráficas de tendencias, como requisito mínimo deben analizarse dos niveles de material de control de calidad cada día en que se analicen muestras. También deben analizarse muestras de control de calidad cuando se lleve a cabo una calibración a dos puntos. Tratar todas las muestras para control de calidad como si se tratase de muestras de pacientes.

Siemens Healthcare Diagnostics recomienda el uso de materiales de control de calidad comercializados con un mínimo de 2 niveles (bajo y alto). El nivel satisfactorio de rendimiento se obtiene [illegible]ando los valores de analito obtenidos para cada control se encuentran dentro del rango de c[illegible]ol aceptable para el sistema o dentro del rango del laboratorio, tal como lo determina [illegible]uema adecuado de control de calidad interno del laboratorio.

Tomar accione[illegible]ivas

Si los resultados [illegible]rol de calidad no están dentro de los valores previstos ni dentro de los valores establecidos por el laboratorio, no informe los resultados. Lleve a cabo lo siguiente:

- Verificar que los materiales no hayan caducado.
- Comprobar que se haya llevado a cabo el servicio de mantenimiento requerido.
- Asegurarse de que el ensayo se haya realizado de acuerdo con las instrucciones de uso.
- Repetir el análisis con muestras de control de calidad nuevas.
- Si es necesario, ponerse en contacto con el proveedor local de asistencia técnica.

Resultados

Cálculo de los resultados

Para obtener información detallada sobre cómo el sistema calcula los resultados, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema.

El sistema presenta los resultados de ácido valproico en µg/ml (unidades comunes) o µmol/l (unidades SI), dependiendo de las unidades que se definan al configurar el ensayo. La fórmula de conversión es 1 µg/ml = 6,93 µmol/l.

Bioq. Ignacio Oscar Fresa
M.N. 10209
Director Técnico
Siemens Healthcare S.A.

IF-2018-17683951-APN-DNPM#ANMAT

V.P.N. M.A. FOLIO 86 MINISTERIO DE SALUD

Diluciones

El volumen de muestra requerido para realizar diluciones en el instrumento difiere del volumen de muestra requerido para realizar una determinación única. Consultar en la información siguiente el volumen de muestra requerido para realizar diluciones en el instrumento:

Dilución	Volumen de muestra (µl)
1:2	100

La siguiente información corresponde a las diluciones:

- Para obtener resultados precisos, diluir y volver a analizar las muestras con niveles de ácido valproico superiores a 150 µg/ml (1039,5 µmol/l).
- Las muestras de pacientes pueden ser diluidas automáticamente por el sistema o preparadas manualmente.
- Para las diluciones automáticas, asegurarse de que esté cargado el ADVIA Centaur Multi-Diluent 5 y definir los parámetros del sistema de la siguiente manera:

  Punto de dilución: ≤ 150 µg/ml (1039,5 µmol/l)

  Factor de dilución: 2

  Para obtener información detallada sobre las diluciones automáticas, consultar las instrucciones de funcionamiento del sistema.
- Diluir manualmente las muestras del paciente cuando los resultados del paciente excedan la linealidad del ensayo al usarse una dilución automática o cuando el protocolo del laboratorio requiera una dilución manual.
- Utilizar Multidiluyente 5 para diluir manualmente las muestras del paciente y, a continuación, cargar la muestra diluida en el soporte de muestras, reemplazando la muestra no diluida.
- Asegurarse de que los resultados se corrijan matemáticamente con respecto a la dilución. Si se introduce un factor de dilución al programar la prueba, el sistema calculará automáticamente el resultado.

Interpretación de los resultados

Los resultados de esta prueba deberán interpretarse siempre de acuerdo con la historia clínica del paciente, la sintomatología clínica y otras observaciones.

Limitaciones

Este ensayo no ha sido validado para la realización de pruebas en recién nacidos.

Los anticuerpos heterófilos del suero humano pueden reaccionar con las inmunoglobulinas del reactivo e interferir en los inmunoensayos *in vitro*[8]. Los pacientes que están expuestos habitualmente a animales o a productos de suero animal pueden ser propensos a esta interferencia y podrían observarse resultados anormales. Es posible que se requiera información adicional para el diagnóstico.

Valores previstos

Se ha comunicado previamente un rango terapéutico de 50 a 100 µg/ml (347 a 693 µmol/l) para el ácido valproico[1–3].

Al igual que con todos los ensayos de fármacos terapéuticos, cada laboratorio debe determinar la idoneidad de este rango para la evaluación diagnóstica de los resultados del paciente[9].

IF-2018-17681331-APN-DNPM#ANMAT
Bioq. Ignacio Oscar Fresa
M.N. 10.209
Director Técnico
Siemens Healthcare S.A

A.N.M.A.T. FOLIO 87 MESA DE PROD. MED.

Características del desempeño

Rango de medición analítico

El ensayo ADVIA Centaur VALP mide concentraciones de ácido valproico de 1–150 µg/ml (6,93–1039,5 µmol/l)

Especificidad

Los compuestos que aparecen a continuación se añadieron en las concentraciones indicadas a mezclas de muestras de suero con concentraciones de ácido valproico de 55,8 a 69,0 µg/ml (386,7 a 478,2 µmol/l). Se compararon los resultados del ensayo ADVIA Centaur Valproic Acid de las muestras enriquecidas con los resultados de muestras de control no enriquecidas. Estos compuestos no tuvieron un efecto significativo sobre la medición del ensayo ADVIA Centaur Valproic Acid ($p \geq 0,05$, prueba de la t).

Compuesto	Cantidad añadida (µg/ml)
Carbamazepina	1000
Clonazepam	100
Diazepam	100
Etosuximida	1000
Fenobarbital	750
Fenitoína	1000
Primidona	1000
Ácido acetilsalicílico	1000

Las pruebas de interferencia se determinaron de acuerdo con el documento EP7-A2 del CLSI[10].

Sensibilidad

El ensayo ADVIA Centaur Valproic Acid mide concentraciones de ácido valproico de hasta 150 µg/ml (1039,5 µmol/l) con una concentración mínima detectable de 1 µg/ml (6,93 µmol/l). La sensibilidad analítica se define como la concentración de ácido valproico que corresponde al valor de URL de dos desviaciones estándar menor que la media de URL de 10 determinaciones repetidas del estándar cero del ensayo Ácido valproico.

Precisión

Se analizaron 5 muestras 4 veces en 9 ensayos, en 2 sistemas (n = 72 para cada muestra), durante un periodo de diez días. Se obtuvieron los siguientes resultados:

Media (µg/ml)	Media (µmol/l)	CV intraserie (%)	CV interseries (%)	% de CV total
22,8	158,0	5,2	4,4	6,9
46,3	320,8	5,0	2,0	5,8
64,6	447,7	3,7	4,3	6,1
94,6	655,6	4,2	3,4	5,7
102,7	711,7	5,4	3,4	6,4

IF-2018-17681331-APN-DNPM#ANMAT
Bioq. Ignacio Oscar Fresa
M.N. 10.209
Director Técnico
Siemens Healthcare S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 88 INTERP. MED.

Comparación Exactitud / Método

Para 284 muestras (de pacientes adultos) dentro del rango de 5,2 a 132,2 µg/ml (36,0 a 916,1 µmol/l), la relación entre el ensayo ADVIA Centaur Valproic Acid y un inmunoensayo alternativo de polarización de fluorescencia (FPIA) se define por la siguiente ecuación:

ADVIA Centaur Valproic Acid = 1,06 (método FPIA alternativo) + 1,37 µg/ml

Coeficiente de correlación (r) = 0,98

Interferencias

Las muestras de suero que están o son . . .	Presentan un cambio < 5% y/o estadísticamente no significativo (p ≥ 0,05, prueba de la t) en los resultados hasta . . .
hemolizadas	500 mg/dl de hemoglobina
lipémicas	3000 mg/dl de triglicéridos
ictéricas	5 mg/dl de bilirrubina
proteinémicas	2 g/dl de proteína

Recuperación por dilución

Se diluyeron seis muestras de suero humano, con concentraciones de ácido valproico dentro del rango de 50,5 a 108,1 µg/ml (350,0 a 749,0 µmol/l), a 1:2, 1:4, 1:8 y 1:16 con Multidiluyente 5 y se analizaron para determinar la recuperación y el paralelismo. Las recuperaciones variaron entre el 89,7% y el 118,1%, con una media del 102,1%.

Muestra	Dilución	Cantidad observada (µg/ml)	Cantidad esperada (µg/ml)	Cantidad observada (µmol/l)	Cantidad esperada (µmol/l)	Recuperación (%)
1	—	89,0		616,7		
	1:2	42,1	44,5	291,6	308,4	94,6
	1:4	21,4	22,3	148,0	154,5	95,8
	1:8	11,1	11,1	76,6	76,9	99,6
	1:16	6,4	5,6	44,4	38,5	115,1
	Media					101,3
2	—	82,4		570,7		
	1:2	40,3	41,2	279,3	285,3	97,9
	1:4	20,9	20,6	144,6	142,7	101,4
	1:8	11,6	10,3	80,1	71,3	112,3
	1:16	6,1	5,2	42,1	35,7	118,1
	Media					107,4
3	—	75,3		521,7		
	1:2	37,7	37,6	260,9	260,8	100,0
	1:4	18,9	18,8	131,3	130,4	100,6
	1:8	10,0	9,4	69,4	65,2	106,5
	1:16	5,5	4,7	37,9	32,6	116,4
	Media					105,9

IF-2018-17681331-APN-DNPM#ANMAT

Bioq. Ignacio Oscar Fresa
M.N. 10.208
Director Técnico
Siemens Healthcare S.A

página 67 de 142

FOLIO 88

Muestra	Dilución	Cantidad observada (µg/ml)	Cantidad esperada (µg/ml)	Cantidad observada (µmol/l)	Cantidad esperada (µmol/l)	Recuperación (%)
4	—	108,1		749,0		
	1:2	52,1	54,0	360,7	374,5	96,3
	1:4	26,1	27,0	180,8	187,2	96,6
	1:8	12,8	13,5	88,7	93,6	94,7
	1:16	7,2	6,8	49,6	46,8	105,9
	Media					98,4
5	—	88,0		609,8		
	1:2	40,1	44,0	277,6	304,9	91,0
	1:4	19,7	22,0	136,8	152,5	89,7
	1:8	10,2	11,0	70,3	76,2	92,3
	1:16	5,5	5,5	38,3	38,1	100,5
	Media					93,4
6	—	50,5		350,0		
	1:2	24,5	25,3	169,5	175,1	96,8
	1:4	13,2	12,6	91,3	87,5	104,3
	1:8	7,0	6,3	48,4	43,7	110,8
	1:16	3,6	3,2	24,7	21,9	112,7
	Media					106,1
Media						**102,1**

IF-2018-17681331-APN-DNPM#ANMAT
Bioq. Ignacio Oscar Fresa
M.N. 10.209
Director Técnico
Siemens Healthcare S.A
página 14 de 43

Recuperación por adición

Se añadieron cantidades variables de ácido valproico a cinco muestras de suero normal sin ácido valproico. Las recuperaciones variaron entre el 91,5% y el 120,2%, con una media del 105,4%.

Muestra	Cantidad añadida (µg/ml)	Cantidad observada (µg/ml)	Cantidad añadida (µmol/l)	Cantidad observada (µmol/l)	Recuperación (%)
1	—	0,0	—	0,0	
	27,9	30,0	193,3	208,1	107,6
	42,9	45,5	297,1	315,4	106,2
	62,8	69,2	425,2	479,4	110,1
	90,8	91,7	629,4	635,6	101,0
	114,5	119,2	793,8	826,3	104,1
	Media				105,8
2	—	0,0	—	0,0	
	27,9	27,2	193,3	188,8	97,6
	42,9	45,3	297,1	313,6	105,6
	62,8	64,0	425,2	443,6	101,9
	90,8	90,1	629,4	624,5	99,2
	114,5	112,2	793,8	777,7	98,0
	Media				100,5
3	—	0,0	—	0,0	
	27,9	30,3	193,3	209,8	108,5
	42,9	44,6	297,1	309,0	104,0
	62,8	73,0	425,2	505,6	116,2
	90,8	97,6	629,4	676,1	107,4
	114,5	104,8	793,8	726,3	91,5
	Media				105,5
4	—	0,0	—	0,0	
	27,9	31,5	193,3	218,6	113,0
	42,9	46,2	297,1	320,3	107,8
	62,8	75,5	425,2	523,3	120,2
	90,8	94,3	629,4	653,4	103,8
	114,5	111,8	793,8	774,6	97,6
	Media				108,5
5	—	0,0	—	0,0	
	27,9	31,9	193,3	221,4	114,5
	42,9	45,2	297,1	312,9	105,3
	62,8	69,4	425,2	480,8	110,5
	90,8	87,9	629,4	609,1	96,8
	114,5	120,6	793,8	835,9	105,3
	Media				106,5
Media					**105,4**

IF-2018-17681331-APN-DNPM#ANMAT
Bioq. Ignacio Oscar Fresa
M.N. 10.209
Director Técnico
Siemens Healthcare S.A
página 39 de 42

Estandarización

El ensayo ADVIA Centaur Valproic Acid es conforme a un estándar interno fabricado con material altamente purificado. Se evaluaron materiales de referencia estándar (SRM 1599) del NIST (National Institute of Standards and Technology), y mostraron una recuperación media del 97% de la concentración asignada. Los valores asignados de los calibradores son conformes a esta estandarización.

Asistencia técnica

Para obtener asistencia al cliente, no dude en comunicarse con el distribuidor o proveedor local de servicio técnico.

www.siemens.com/diagnostics

Referencias

1. Taylor WJ, Finn AL, eds. *Individualizing Drug Therapy: Practical Applications of Drug Monitoring, Vol 2.* New York, NY: Townsend, and Frank, Inc.;1981:87–108.
2. Gupta RN, Eng F, Gupta ML. Gas-chromatographic analysis for valproic acid as phenacyl esters. *Clin Chem.* 1979;25:1303–1305.
3. Oellerich M. Enzyme immunoassays in clinical chemistry: Present status and trends. *J Clin Chem Clin Biochem.* 1980;18:197–208.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline - Third Edition.* Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005. NCCLS Document M29-A3.
5. Centers for Disease Control. 1988. Update: Universal precautions for prevention of transmission of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus and other bloodborne pathogens in healthcare settings. MMWR. 37:377-82, 387-8.
6. Federal Occupational Safety and Health Administration. Bloodborne Pathogens Standard. 29 CFR 1910.1030.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens; Approved Guideline - Third Edition.* Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2004. NCCLS Document H18-A3.
8. Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem.* 1988;34:27–33.
9. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *How to Define and Determine Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline - Second Edition.* Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2000. NCCLS Document C28-A2.
10. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS). *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline - Second Edition.* Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005. NCCLS Document EP7-A2.

Bioq. Ignacio Cabal Pesa
M.N. 10.209
Director Técnico
Siemens Healthcare S.A

VALP. N.M. FOLIO P2 NFS DE PROD. MED.

Definición de los símbolos

Los siguientes símbolos pueden aparecer en la etiqueta del producto:

Símbolo	Definición	Símbolo	Definición
IVD	Dispositivo médico para diagnóstico *in vitro*	REF REF	Número de referencia
	Fabricante legal	EC REP	Representante autorizado en la Unión Europea
CE	Símbolo de la CE	CE 0088	Marca CE con número de identificación de organismo notificado
	Consulte las instrucciones de uso		Riesgo biológico
	No congelar (> 0°C)		Limitación de la temperatura
	Temperatura mínima		Limitación superior de la temperatura
	Mantener protegido de la luz solar y del calor	UP	Arriba
	Fecha de caducidad	Σ (n)	Contiene material para (n) pruebas
LOT	Código de lote		Agite vigorosamente el paquete de reactivos. Consulte el apartado *Preparación de los reactivos* en las instrucciones del producto ADVIA Centaur específico del ensayo para obtener información detallada.
YYYY-MM-DD	Formato de fecha (año-mes-día)	Rev.	Revisión
MC DEF	Definición de curva maestra	CHECKSUM	Número hexadecimal variable que garantiza que los valores de definición que se ingresan para la curva maestra y para el calibrador sean válidos.
LOT DTL	Detalles del lote	DER GRÜNE PUNKT	Punto verde
	Reciclar	PRINTED WITH SOY INK	Imprimido con tinta de soja

Bioq. Ignacio Oscar Fabbri
M.N. 10.209
Director Técnico
Siemens Healthcare S.A

A.N.M.A.T. FOLIO P3 MESA DE PROC. MED.

Marcas comerciales

ADVIA Centaur y ReadyPack son marcas comerciales de Siemens Healthcare Diagnostics.

© 2014 Siemens Healthcare Diagnostics. Reservados todos los derechos.

US Pats 5,609,822; 5,788,928; 6,664,043

Made in: USA

Siemens Healthcare Diagnostics Inc.
511 Benedict Avenue
Tarrytown, NY 10591-5097 USA

EC REP Siemens Healthcare Diagnostics Ltd.
Sir William Siemens Sq.
Frimley, Camberley, UK GU16 8QD

Global Siemens Headquarters
Siemens AG
Wittelsbacherplatz 2
80333 Muenchen
Germany

Global Siemens Healthcare Headquarters
Siemens AG
Healthcare Sector
Henkestrasse 127
91052 Erlangen
Germany
Phone: +49 9131 84-0
www.siemens.com/healthcare

Global Division
Siemens Healthcare
Diagnostics Inc.
511 Benedict Avenue
Tarrytown, NY 10591-5097
USA
www.siemens.com/diagnostics

Bioq. Ignacio Oscar Fresa
M.N. 10.299
Director Técnico
Siemens Healthcare S.A

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-17681331-APN-DNPM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 20 de Abril de 2018

Referencia: 1-47-3110-3656-17-0

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 42 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: 2018.04.20 17:06:10 -03'00'

Mariela Garcia
Jefe II
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: 2018.04.20 17:06:14 -03'00'