



Comunicación del fabricante 035/2024

La Habana, 25 de noviembre de 2024
"Año 66 de la Revolución"

Ref: F202410032cu

Asunto: Comunicación del fabricante según Notificación de calidad QN-RDS-CoreLab-2024-107 V1.

Productos afectados: Cholinesterase Gen.2 (200 pruebas)
Cholinesterase/Dibucaine Gen.2 (150 pruebas)
Cholinesterase Gen.2 (650 pruebas)
Cholinesterase Gen.2 (1050 pruebas)

Instrumento: cobas® c 311 analyzer
cobas® c 303 analytical unit
cobas® c 501 module
cobas® c 502 module
cobas® c 503 analytical unit
cobas® c 701 module
cobas® c 702 module
COBAS INTEGRA® 400 plus

Número de lote: N/A

Componente: Reactivo
Documentación
Sistema

Número de material: 04498577190
04498631190
05168503188
05168503190
05168503214
08105561190

Fabricante y país: Roche Diagnostics GmbH. Alemania.

Titular y país: Roche Panamá S.A. Panamá.

Problema:

El fabricante Roche, a través de su representación en Cuba, envió la notificación de calidad QN-RDS-CoreLab-2024-107 V1 y refiere que aborda tres cambios en las hojas de metódica para los ensayos de colinesterasa CHE-T2/CHE2 (colinesterasa total) y CHE2D/CHE2-D (colinesterasa inhibida por dibucaina). La configuración de la aplicación no se ve afectada. Los cambios afectan únicamente al descargo de responsabilidad por interferencia de la hoja de metódica.

Tema 1) «Limitaciones: interferencia» Lipemia (Intralipid): cambio del interferente para el índice L de Intralipid a muestras lipémicas nativas (CHET2/CHE2-T, CHED2/CHE2-D y CHE2). COBAS INTEGRA® 400 plus no se ve afectado.

Tema 2) «Limitaciones: interferencia»: Adición de Intralipid como interferente para el ensayo (solo CHED2/CHE2-D). COBAS INTEGRA® 400 plus no se ve afectado.

Tema 3) «Limitaciones: interferencia»: Adición de paracetamol como interferente para el ensayo (solo CHED2/CHE2-D).

El instrumento cobas® c 111 no se ve afectado, ya que el ensayo no está disponible en este instrumento.

Estos tres temas se basan en hallazgos recientes en el marco del proyecto maestro de cobas® c 503, que se anunció en MN-RDS-CoreLab-2022-183. Se adjunta documento original.

Gravedad

Tema 1: Cambio de la definición del interferente para el índice L de Intralipid a muestras lipémicas nativas (CHET2/CHE2-T, CHED2/CHE2-D y CHE2)

Los resultados de los pacientes y las decisiones médicas no se ven afectados por el cambio del material utilizado para las pruebas de interferencia. La declaración del índice L se mantiene sin cambios y la configuración de la aplicación no se ve afectada.

Tema 2: Adición de Intralipid como interferente para el ensayo (solo CHED2/CHE2-D)

A tenor de la probabilidad de que se produzca un daño en combinación con la gravedad relacionada con el problema, se ha determinado que el riesgo global constituye un riesgo residual aceptable. Por consiguiente, no es necesario realizar una evaluación de riesgos para la salud (HHE). Para más información, consulte el documento SN RDS-CoreLab-2024-093.

Tema 3: Adición de paracetamol como interferente para el ensayo (solo CHED2/CHE2-D)

Gravedad basada en HHE-RDS-CoreLab-2022-017:

En el peor caso de interferencia con paracetamol, un paciente que muestra clínicamente la parálisis neuromuscular funcionalmente prolongada después de las dosis habituales de succinilcolina y mivacurio en combinación con los resultados normales de CHE-T, el paciente se sometería a medidas diagnósticas adicionales. El número de dibucaína por sí solo no proporciona un diagnóstico definitivo, por lo que no es probable un daño para los pacientes. Además, no se realizarían diagnósticos periódicos adicionales con respecto a la función hepática en pacientes que estén recibiendo paracetamol, debido al posible efecto del fármaco sobre el hígado.

Información importante

Se adjuntan las instrucciones de uso actualizadas y las notas importantes para todos los sistemas afectados.

Todos los paquetes e-library actualizados, incluidas las hojas de metódica actualizadas y los códigos de barras electrónicos sin cambios, se publicarán en el portal e-Content con referencia a esta Notificación de Calidad.

Por lo que respecta a cobas® c 703:

Según se indica en MN-RDS-CoreLab-2024-091 «Lanzamiento de cobas® c 703: información de reactivos»

- este parámetro está previsto para la Ola 1 después del lanzamiento en cobas® c 703
- la configuración de la aplicación se publicará después de la correspondiente decisión de lanzamiento y
- hará referencia a esta Notificación de Comercialización.

Recomendaciones del CECMED:

- 1- El fabricante Roche garantizará la notificación de esta situación a todos los clientes de la Red Nacional de Salud a través de la Comunicación del Fabricante 035/2024.
- 2- El fabricante Roche debe presentar la solicitud de modificación al Registro sanitario del CECMED para actualización de las Instrucciones para el uso (IPU), y notificar posteriormente cuando sean entregadas estas IPU y los paquetes e-Library actualizados.
- 3- El CECMED mediante el Sistema de Vigilancia Postcomercialización, emite el presente documento para su divulgación a todo el Sistema Nacional de Salud, al que se adjunta la comunicación original de Roche.
- 4- El CECMED mediante el Sistema de Vigilancia Poscomercialización, realizará seguimiento al proceso, para verificar el cumplimiento de las medidas propuestas en esta comunicación.

El envío de notificaciones relacionadas con este u otros dispositivos médicos, se hará a la Sección de Vigilancia de Dispositivos Médicos del CECMED mediante correo electrónico dirigido a la dirección: centinelaeqm@cecmecmed.cu o por los teléfonos **72164364 / 72164365**.

En el caso de diagnosticadores el que reporta lo hará mediante el llenado del Formulario REM-IVD.

Distribución: Dirección Nacional de Medicamentos y Tecnologías Médicas, Dirección Nacional de Atención Médica, Departamento Nacional de Hospitales, Grupo Nacional de Laboratorio Clínico, Personal especializado y Coordinadores de los Comité de Seguridad de Equipos Médicos a nivel institucional. Fabricante, EMCOMED, BIOCUBAFARMA.

Aprobado por:



Dr. Mario Cesar Muñiz Ferrer
Jefe de Departamento de Equipos y Dispositivos Médicos
CECMED



Aviso

Notice Ref No:	QN-RDS-CoreLab-2024-107 / ClinChem fully automated
Version	1
Document Date:	20-Ago-2024/Aplicaciones

PRODUCTO Cholinesterase Gen.2 (200 pruebas)
AFECTADO: Cholinesterase/Dibucaine Gen.2 (150 pruebas)
Cholinesterase Gen.2 (650 pruebas)
Cholinesterase Gen.2 (1050 pruebas)

INSTRUMENTO cobas® c 311 analyzer
cobas® c 303 analytical unit
cobas® c 501 module
cobas® c 502 module
cobas® c 503 analytical unit
cobas® c 701 module
cobas® c 702 module
COBAS INTEGRA® 400 plus

NÚMERO DE LOTE N/A

COMPONENTE Reactivo
Documentación
Sistema

NÚMERO DE MATERIAL: 04498577190
04498631190
05168503188
05168503190
05168503214
08105561190

RESUMEN DEL PROBLEMA: Cholinesterase Gen.2 (CHE2) y Cholinesterase/Dibucaine Gen.2 (CHED2):
Actualización de la sección «Limitaciones: interferencia» de la hoja de
metódica

ACCIÓN REQUERIDA: Medida para las filiales
Información para el cliente
Afecta a los resultados de las muestras

CONTACTOS: Centro de Excelencia en Atención al Cliente CEAC:
50815864 & 01800-7188853/54
SWA - App Hub México

Estimado cliente

Esta *Notificación de Calidad* aborda tres cambios en las hojas de metódica para los ensayos de colinesterasa CHE-T2/CHE2 (colinesterasa total) y CHE2D/CHE2-D (colinesterasa inhibida por dibucaína). La configuración de la aplicación no se ve afectada. Los cambios afectan únicamente al descargo de responsabilidad por interferencia de la hoja de metódica.

Tema 1 «Limitaciones: interferencia» Lipemia (Intraipidl): cambio del interferente para el índice L de Intralipid a muestras lipémicas nativas (CHET2/CHE2-T, CHED2/CHE2-D y CHE2). COBAS INTEGRA® 400 plus no se ve afectado.

Tema 2 «Limitaciones: interferencia»: Adición de Intralipid como interferente para el ensayo (solo CHED2/CHE2-D). COBAS INTEGRA® 400 plus no se ve afectado.

Tema 3 «Limitaciones: interferencia»: Adición de paracetamol como interferente para el ensayo (solo CHED2/CHE2-D).

El instrumento **cobas**® c 111 no se ve afectado, ya que el ensayo no está disponible en este instrumento.

Estos tres temas se basan en hallazgos recientes en el marco del proyecto maestro de **cobas**® c 503, que se anunció en *MN-RDS-CoreLab-2022-183*.

Los tres temas afectan a los siguientes sistemas / ACN / ID de la prueba:

N.º ref.	Analizador	ACN / ID de la prueba / Nombre abreviado de la prueba	Afectados en EE. UU.	Todos los países excepto EE. UU.		
				Tema 1: interferencia con lípidos nativos	Tema 2: Interferencia con Intralipid	Tema 3: Interferencia con paracetamol
04498631190	cobas® c 311/502/502	(8)534 (CHET2)	- ¹	sí	-	
		(8)434 (CHED2)			sí	
	COBAS INTEGRA® 400 plus	0-019 (CHET2)		-	-	
		0-020 (CHED2)			-	sí
04498577190	cobas® c 311/502/502	(8)510 (CHE2)	sí, tema 1	sí	-	
	COBAS INTEGRA® 400 plus	0-021 (CHE2)	- ²	-	-	
05168503190 05168503214 05168503188	cobas® c 701	8534 (CHET2)	n. p. ³	sí	-	
	cobas® c 702	8434 (CHED2)			sí	
08105561190	cobas® c 303	20370 (CHE2-T)	sí, tema 1	sí	-	
	cobas® c 503	20371 (CHE2-D)	- ⁴		sí	

¹ Este número de material no está disponible en EE. UU.

² La aplicación inhibida por dibucaína no se lanza en ningún sistema de EE. UU.

³ Este parámetro no se ha lanzado en **cobas**® c 701/702 en EE. UU.

⁴ La aplicación CHE2-D no está disponible en EE. UU.

En la tabla siguiente se muestra un ejemplo (**cobas**® c 303/503) de la situación antes y después de la actualización de la hoja de metódica (cambio marcado en negrita, los números en superíndice reflejan las citas bibliográficas en la hoja de metódica).

Tema	Ensayo	Antes	Después
1	CHE2-T, ACN 20370	Lipemia (Intralipid): ¹³ Sin interferencias significativas hasta un índice L de 1000.	Lipemia (nativa): ¹³ Sin interferencias significativas hasta un índice L de 1000.
	CHE2-D, ACN 20371	Lipemia (Intralipid): ¹³ Sin interferencias significativas hasta un índice L de 500.	Lipemia (nativa): ¹³ Sin interferencias significativas hasta un índice L de 500.
2 y 3	CHE2-T, ACN 20370	Fármacos: no se registró ninguna interferencia a concentraciones terapéuticas con paneles de fármacos de uso común. ^{14,15}	
	CHE2-D, ACN 20371	Fármacos: no se registró ninguna interferencia a concentraciones terapéuticas con paneles de fármacos de uso común. ^{14,15}	Fármacos: no se registró ninguna interferencia a concentraciones terapéuticas con paneles de fármacos de uso común. ^{14,15} Excepción: el paracetamol causa resultados artificialmente altos. Intralipid causa resultados artificialmente bajos.

Causa fundamental

Tema 1: Cambio de la definición del interferente para el índice L de Intralipid a muestras lipémicas nativas (CHET2/CHE2-T, CHED2/CHE2-D y CHE2)

Durante el trabajo con la aplicación para el proyecto maestro de **cobas**® c 503, I+D observó que en los ensayos de inhibición con dibucaína CHED2/CHE2-D, el material interferente Intralipid causó un sesgo negativo por debajo del nivel declarado de índice L = 500. Esta interferencia solo está presente en las muestras humanas enriquecidas con material de enriquecimiento artificial Intralipid. Las muestras lipémicas nativas humanas no se vieron afectadas. Por tanto, el material interferente pasa ahora de «Intralipid» a «nativo». Se decidió también implementarlo para los ensayos CHET2/CHE2-T y CHE2, aunque solo los ensayos de inhibición con dibucaína se ven afectados por la interferencia de Intralipid.

Con la muestra nativa como interferente, el estudio de interferencia demostró que el valor declarado para la lipemia puede mantenerse en el índice L de 1000 (CHE-T)/500 (CHE-D). Por lo tanto, la configuración de la aplicación no se ve afectada.

COBAS INTEGRA® 400 plus no se ve afectado por una interferencia de Intralipid debido a las diferencias en la configuración del instrumento.

Tema 2: Adición de Intralipid como interferente para el ensayo (solo CHED2/CHE2-D)

Dado que Intralipid forma parte de las mediciones habituales de la interferencia farmacéutica, se analizó la interferencia con Intralipid. Los resultados de la investigación revelaron una interferencia farmacéutica inesperada de Intralipid en determinadas circunstancias excepcionales.

Los datos internos indicaron la existencia de un efecto del envejecimiento aún no identificado en R1 del reactivo del ensayo CHE. Intralipid interfirió únicamente en los ensayos de inhibición con dibucaína CHED2/CHE2-D. Por tanto, la declaración de interferencia de Intralipid solo se introduce para CHED2/CHE2-D, y no para los ensayos CHET2/CHE2-T y CHE2.

CHED2 en COBAS INTEGRA® 400 plus no se ve afectado debido a las diferencias en la configuración del instrumento.

Tema 3: Adición de paracetamol como interferente para el ensayo (solo CHED2/CHE2-D)

Se realizaron estudios de interferencia en el ensayo CHED2/CHE2-D con dos concentraciones del analito (concentración 1 - estado sano - aprox. 2000 U/l; concentración 2 - estado patológico - aprox. 1000 U/l). Una actualización de la concentración terapéutica recomendada para el CLSI introdujo una segunda concentración (concentración terapéutica de paracetamol de 52 mg/l) en la prueba de interferencia de la concentración de cribado ya establecida (156 mg/l). Durante el trabajo con la aplicación para el proyecto maestro de **cobas**® c 503, I+D detectó interferencia a una concentración terapéutica de paracetamol (52 mg/l) para la concentración patológica del analito (aprox. 1000 U/l) en el ensayo CHED2/CHE2-D. La eficacia del ensayo se mantuvo sin cambios. Los ensayos CHET2/CHE2-T y CHE2 no se vieron afectados.

Evaluación de los riesgos

Frecuencia de aparición

Tema 1: Cambio de la definición del interferente para el índice L de Intralipid a muestras lipémicas nativas (CHET2/CHE2-T, CHED2/CHE2-D y CHE2)

No se presentaron quejas verificadas en el sistema global de gestión de quejas. El problema fue una observación interna durante el trabajo con la aplicación para el proyecto maestro de **cobas**® c 503. El cambio del material interferente no afecta a la frecuencia de aparición.

Tema 2: Adición de Intralipid como interferente para el ensayo (solo CHED2/CHE2-D)

No se presentaron quejas verificadas en el sistema global de gestión de quejas. El problema fue una observación interna durante el trabajo con la aplicación para el proyecto maestro de **cobas**® c 503.

No se dispone de información sobre el número de muestras de pacientes que contienen Intralipid. A partir de las mediciones rutinarias de intralipid, se pudo concluir que un índice L de 110 corresponde a 1100 mg/l de Intralipid en una muestra enriquecida con Intralipid. Se realizó un análisis de los datos de la vida real y se calculó la probabilidad de aparición. En la hipótesis más desfavorable de que todos los resultados con un índice L superior a 110 eran muestras que contenían Intralipid, la probabilidad de aparición no es superior a 2×10^{-4} . Este resultado sobreestima ampliamente la frecuencia de aparición real de muestras afectadas.

Tema 3: Adición de paracetamol como interferente para el ensayo (solo CHED2/CHE2-D)

Frecuencia de aparición basada en HHE-RDS-CoreLab-2022-017

Todas las muestras con concentraciones de paracetamol >20 mg/l se ven afectadas en mayor o menor grado. Se desconoce la prevalencia de las muestras con estas concentraciones que se utilizan para la determinación mediante CHE-D. No hay quejas sobre el tema, pero la detectabilidad resulta difícil. Teniendo en cuenta el número de pruebas producidas en 2021, el cociente entre las determinaciones mediante CHE-T:CHE-D es de $\sim 50:1$.

Detectabilidad

Tema 1: Cambio de la definición del interferente para el índice L de Intralipid a muestras lipémicas nativas (CHET2/CHE2-T, CHED2/CHE2-D y CHE2)

La detectabilidad se mantiene sin cambios, ya que el nivel del índice L se mantiene para la interferencia de las muestras lipémicas nativas.

Tema 2: Adición de Intralipid como interferente para el ensayo (solo CHED2/CHE2-D)

El problema solo se puede detectar si el valor observado para CHE-D o el número de dibucaína calculado parece inverosímil o no coincide con la situación médica del paciente.

Tema 3: Adición de paracetamol como interferente para el ensayo (solo CHED2/CHE2-D)

El problema solo se puede detectar si el valor observado para CHE-D o el número de dibucaína calculado parece inverosímil o no coincide con el estado médico del paciente. Fuente: *HHE-RDS-CoreLab-2022-017*.

Gravedad

Tema 1: Cambio de la definición del interferente para el índice L de Intralipid a muestras lipémicas nativas (CHET2/CHE2-T, CHED2/CHE2-D y CHE2)

Los resultados de los pacientes y las decisiones médicas no se ven afectados por el cambio del material utilizado para las pruebas de interferencia. La declaración del índice L se mantiene sin cambios y la configuración de la aplicación no se ve afectada.

Tema 2: Adición de Intralipid como interferente para el ensayo (solo CHED2/CHE2-D)

A tenor de la probabilidad de que se produzca un daño en combinación con la gravedad relacionada con el problema, se ha determinado que el riesgo global constituye un riesgo residual aceptable. Por consiguiente, no es necesario realizar una evaluación de riesgos para la salud (HHE). Para más información, consulte el documento *SN RDS-CoreLab-2024-093*.

Tema 3: Adición de paracetamol como interferente para el ensayo (solo CHED2/CHE2-D)

Gravedad basada en HHE-RDS-CoreLab-2022-017:

En el peor caso de interferencia con paracetamol, un paciente que muestra clínicamente la parálisis neuromuscular funcionalmente prolongada después de las dosis habituales de succinilcolina y mivacurio en combinación con los resultados normales de CHE-T, el paciente se sometería a medidas diagnósticas adicionales. Si el paciente seguía en tratamiento con paracetamol por encima de las concentraciones terapéuticas, debido a una interferencia, el número de dibucaína cerca del MDT (objetivo de decisión médica) para los individuos heterocigóticos puede subestimarse en un máximo del 7 % de forma absoluta. En este caso, podría sospecharse la presencia de CHE atípica en una constelación heterocigótica y está indicada una determinación genética adicional. El número de dibucaína por sí solo no proporciona un diagnóstico definitivo, por lo que no es probable un daño para los pacientes. Además, no se realizarían diagnósticos periódicos adicionales con respecto a la función hepática en pacientes que estén recibiendo paracetamol debido al posible efecto del fármaco sobre el hígado.

Información importante

A esta *Notificación de Calidad* se adjuntan las instrucciones de uso actualizadas y las notas importantes para todos los sistemas afectados.

Todos los paquetes e-library actualizados, incluidas las hojas de metódica actualizadas y los códigos de barras electrónicos sin cambios, se publicarán en el portal e-Content con referencia a esta *Notificación de Calidad*.

Por lo que respecta a **cobas**® c 703:

Según se indica en *MN-RDS-CoreLab-2024-091* «Lanzamiento de **cobas**® c 703: información de reactivos»

- este parámetro está previsto para la Ola 1 después del lanzamiento en **cobas**® c 703
- la configuración de la aplicación se publicará después de la correspondiente decisión de lanzamiento y
- hará referencia a esta *Notificación de Comercialización*.



Por lo que respecta al proceso de liberación local para las olas posteriores al lanzamiento y a los muy recomendados ajustes de reglas locales de e-Library, consulte también la información importante que allí se facilita.

Los posibles cambios en las olas posteriores al lanzamiento se comunicarán a través del enlace correspondiente a la lista del menú de **cobas**® c 703 incluida en la MN.

Contacto

Por favor, no dude en contactarnos en caso de preguntas con respecto a la información proporcionada.

Atentamente,

Daniela Villagómez
SWA-Application Product Manager
CEAC LATAM HUB México

Gabriela Aguirre
Local Safety Officer

Recibido Por: _____

Fecha: _____

Firma: _____