



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

DISPOSICIÓN Nº

9748

BUENOS AIRES 11 NOV. 2015

VISTO, el expediente nº 1-47-3110-1801/15-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e.I (DIVISIÓN DIAGNÓSTICA) solicita autorización para la venta a laboratorios de análisis clínicos de los Productos para diagnóstico de uso "in Vitro" denominados 1) Cobas® HEV (CAT Nº: 7001045) / prueba cualitativa de amplificación de ácidos nucleicos *in vitro* para la detección directa de ARN virus de la hepatitis E (genotipos 1-4) para uso en los cobas® 6800/8000 Systems, y 2) Cobas® HEV Control Kit (CAT Nº: 700110)/ pruebas control.

Que a fs. 185 consta el informe técnico producido por el Servicio de Productos para Diagnóstico que establece que los productos reúnen las condiciones de aptitud requeridas para su autorización.

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

Que se ha dado cumplimiento a los términos que establece la Ley 16.463, Resolución Ministerial Nº 145/98 y Disposición ANMAT Nº 2674/99.

Que se actúa en virtud a las atribuciones conferidas por el Decreto Nº 1490/92, por el Decreto Nº 1886/14 y el Decreto Nº 1368/15.

d

↓
W
A



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

DISPOSICIÓN N° 9448

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase la venta a laboratorios de análisis clínicos de los Productos para diagnóstico de uso "in Vitro" denominados 1) Cobas® HEV (CAT N°: 7001045) / prueba cualitativa de amplificación de ácidos nucleicos *in vitro* para la detección directa de ARN virus de la hepatitis E (genotipos 1-4) para uso en los cobas® 6800/8000 Systems, y 2) Cobas® HEV Control Kit (CAT N°: 700110)/ pruebas control que serán elaborados por Roche Molecular Systems, Inc., 1080 Highway 202 South, Branchburg, NJ 8876 (USA) para Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim (ALEMANIA) e importados por PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e.I (DIVISIÓN DIAGNÓSTICA) a expendirse en 1) envase *tipo cassette* conteniendo: Reactivo 1 de Máster Mix (MMX-R1: 5.5 ml), Reactivo 2 de Máster Mix para VHE (HEV MMX-R2: 6 ml), Buffer de elución (EB: 13 ml), Control Interno (CI: 13 ml), Solución de Proteinase (PASE: 13 ml), para 96 determinaciones y 2) envase conteniendo: Control positivo para VHE (HEV + C: 16 ml), para 16 determinaciones; cuya composición se detalla a fojas 31 y 32 con un período de vida útil de 13 (TRECE) meses desde la fecha de elaboración conservado entre 2 y 8°C .

ARTICULO 2º.- Acéptense los rótulos y manual de instrucciones obrantes a fojas 62 a 174, desglosándose las fojas 62 a 65 y 77 a 108 debiendo constar en los

Handwritten signature and initials: "LV" and a large flourish.



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

DISPOSICIÓN N° 9448

mismos que la fecha de vencimiento es la declarada por el elaborador impreso en los rótulos de cada partida.

ARTICULO 3º.- Extiéndase el Certificado correspondiente.

ARTICULO 4º.- LA ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA, se reserva el derecho de reexaminar los métodos de control, estabilidad y elaboración cuando las circunstancias así lo determinen.

ARTICULO 5º.- Regístrese; gírese a Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos, por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágasele entrega de la copia autenticada de la presente Disposición junto con la copia de los proyectos de rótulos , Manual de Instrucciones y el certificado correspondiente. Cumplido, archívese.-

Expediente nº: 1-47-3110-1801/15-4.

DISPOSICIÓN N°: 9448

av.

Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

DR LEONARDO VERNA
SUBADMINISTRADOR NACIONAL
DECRETO N° 1368/2015
A.N.M.A.T.

9448

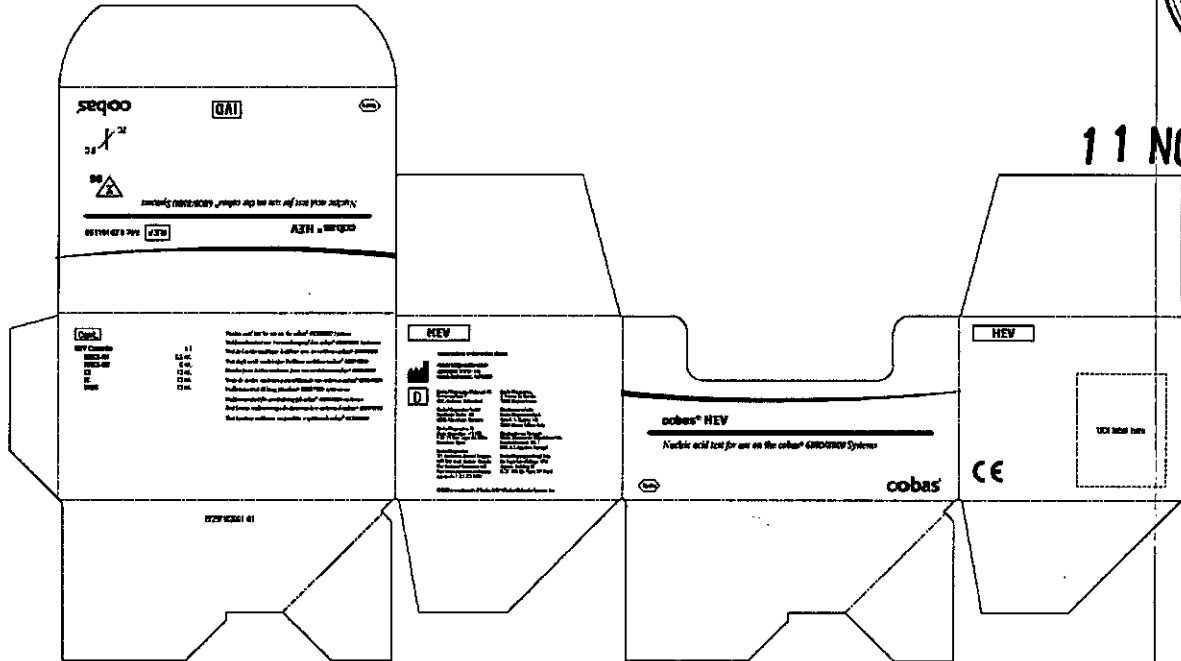
061

PROYECTO DE RÓTULO EXTERNO:

cobas HEV (catálogo N° 7001045)



11 NOV. 2015



900 000 11/06/2015 10:17:47 (0/0)

Establecimiento importador:

Productos Roche S.A.Q. e I. (División Diagnóstica).

Av. Belgrano 2126

Don Torcuato, Pcia. de Buenos Aires

República Argentina

Director Técnico: Dr. Aldo Chiarelli - Farmacéutico

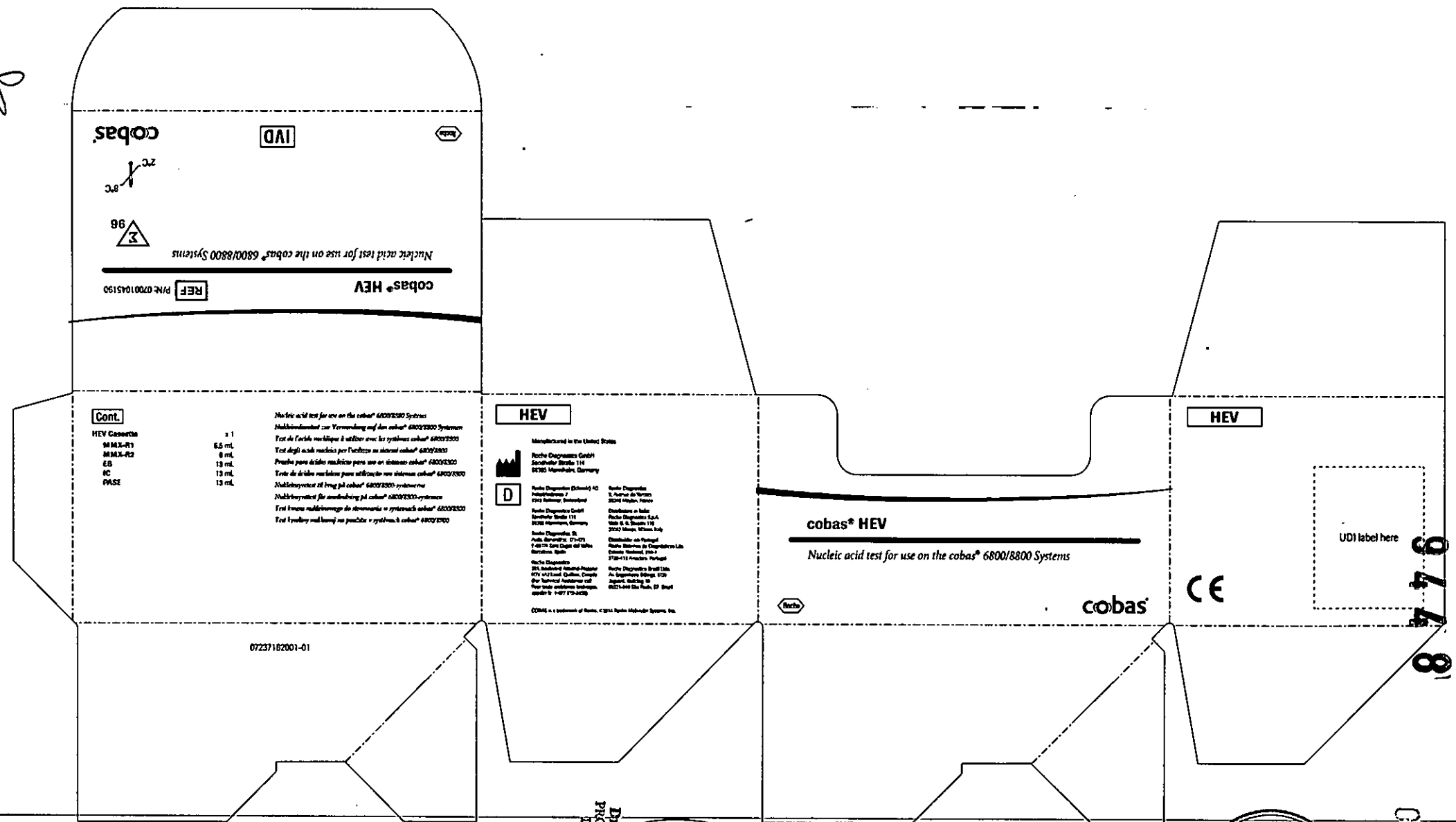
“Autorizado por la A.N.M.A.T.”

Certificado N°:

✓
✗

Dr. ALDO A. CHIARELLI
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I.
DIVISIÓN DIAGNOSTICA
DIRECTOR TÉCNICO

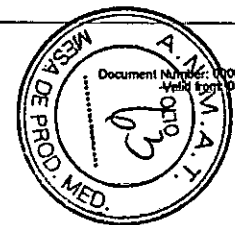
Handwritten marks: a checkmark and a stylized signature.



Print Date: 21-Apr-2015 18:37:41 (UTC)
 Print Comment: Drawing: CAM12010
 Title: ART7237162001
 Version: 01
 Confidentiality: Confidential

DR ALDO A. CHIARELLI
 PRODUCTOS ACCHT S.A.Q
 DIVISION DIAGNOSTICA
 DIRECTOR TECNICO

Handwritten signature and 'Status: Effective' text.



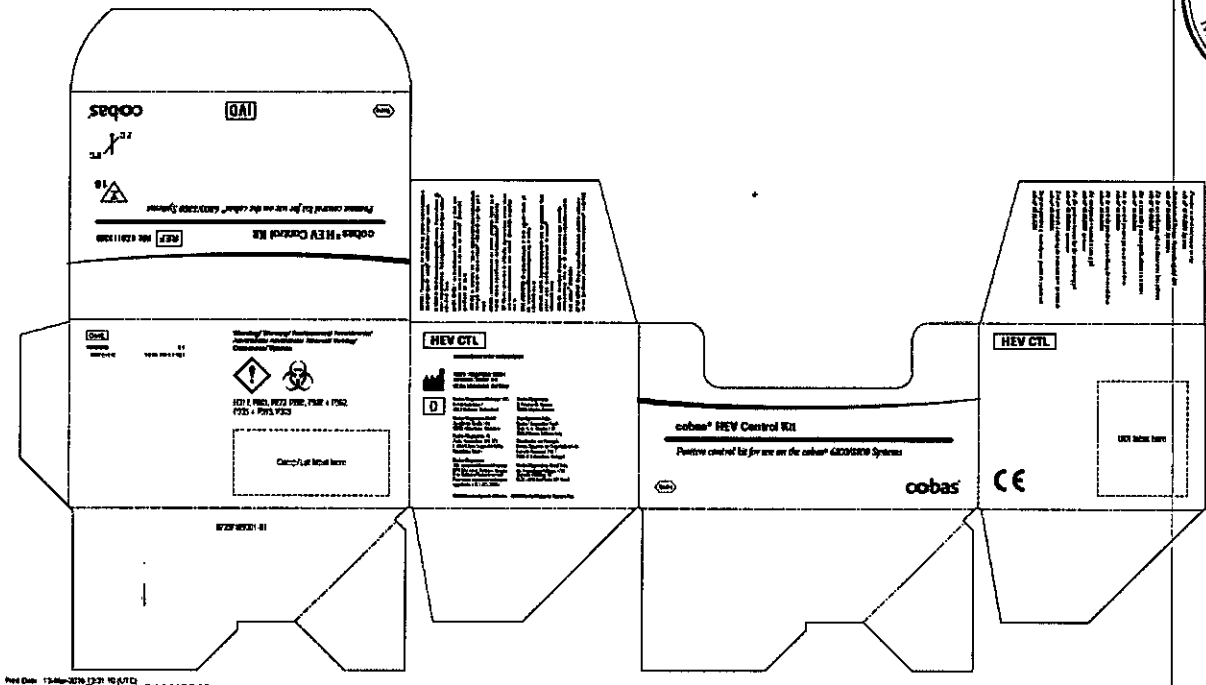
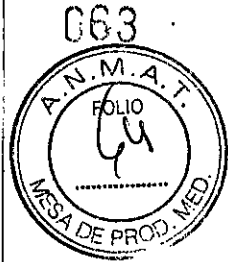
Document Number: 700000000000720000071097
 Valid from: 03-Apr-2014 16:10:40 (UTC)
 Content Page 1 (1)

Handwritten numbers: 8, 7, 7, 6.

PROYECTO DE RÓTULO EXTERNO:

448

cobas HEV Control Kit (catálogo N° 7001100)



Establecimiento importador:

Productos Roche S.A.Q. e I. (División Diagnóstica).

Av. Belgrano 2126

Don Torcuato, Pcia. de Buenos Aires

República Argentina

Director Técnico: Dr. Aldo Chiarelli - Farmacéutico

“Autorizado por la A.N.M.A.T.”

Certificado N°:

Chiarelli

Dr. ALDO A. CHIARELLI
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I.
DIVISIÓN DIAGNÓSTICA
DIRECTOR TÉCNICO

LA

9448

076

cobas®



cobas® HEV

Prueba de ácidos nucleicos para uso en los cobas® 6800/8800 Systems

Para diagnóstico in vitro

cobas® HEV – 96

P/N: 07001045190

cobas® HEV Control Kit

P/N: 07001100190

cobas® NHP Negative Control Kit

P/N: 07002220190

Dr. ALDO A. CHIARELLI
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e.L.
DIVISION DIAGNOSTICA
DIRECTOR TÉCNICO

Handwritten mark resembling a stylized 'A' or 'L' with a checkmark-like stroke.

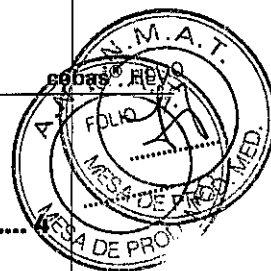


Tabla de contenido

Uso previsto 4

Resumen y explicación de la prueba..... 4

Reactivos y materiales..... 7

 Reactivos y controles de cobas[®] HEV 7

 Reactivos cobas omni para la preparación de muestras..... 10

 Requisitos de almacenamiento y manipulación..... 11

 Material adicional necesario 12

 Instrumentos y software necesarios..... 12

Precauciones y requisitos de manipulación 13

 Advertencias y precauciones..... 13

 Manipulación de reactivos 13

 Buenas prácticas de laboratorio..... 14

Recogida, transporte, almacenamiento y pooling de muestras 14

 Muestras de donantes vivos 14

Instrucciones de uso 16

 Pipeteo y pooling de muestras automatizado (opcional)..... 16

 Notas sobre el procedimiento..... 16

 Realización de la prueba cobas[®] HEV..... 16

Resultados..... 17

 Control de calidad y validez de los resultados..... 17

 Interpretación de los resultados 18

 Repetición de pruebas de muestras individuales 18

 Limitaciones del procedimiento..... 18

Evaluación no clínica del rendimiento 19

 Características clave de rendimiento 19

 Muestras de donantes vivos..... 19

 Límite de detección (LOD)..... 19

[Handwritten Signature]
DE ALDO A. CHIARELLI
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. s.l.
DIVISION DIAGNOSTICA
DIRECTOR TÉCNICO

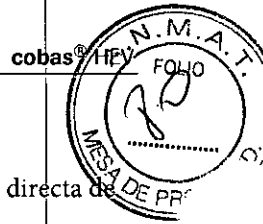
[Handwritten Mark]

9 4 4 8



Reproducibilidad	20
Verificación del genotipo.....	21
Especificidad analítica.....	22
Especificidad analítica: sustancias interferentes.....	23
Correlación	24
Fallo de todo el sistema.....	24
Información adicional	25
Características principales de la prueba	25
Fabricante y distribuidores	27
Marcas registradas y patentes	27
Copyright.....	27
Bibliografía.....	28
Revisión del documento.....	32

DR. ALDO A. CHIARELLI
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e.l.
DIVISION DIAGNOSTICA
DIRECTOR TÉCNICO



Uso previsto

La prueba **cobas® HEV** es una prueba cualitativa de amplificación de ácidos nucleicos *in vitro* para la detección directa de ARN del virus de la hepatitis E (VHE) (genotipos 1-4) en plasma humano.

Esta prueba se ha diseñado como cribado de muestras de donantes para detectar ARN de VHE en muestras de plasma de donantes de sangre individuales, incluyendo donantes de sangre total, componentes sanguíneos (glóbulos rojos, plaquetas y plasma) y otros donantes vivos. El plasma de todos los donantes se puede cribar como muestras individuales. En el caso de las donaciones de sangre total y componentes sanguíneos, las muestras de plasma se pueden analizar individualmente o el plasma en pools compuestos por alícuotas de muestras individuales.

Esta prueba no está diseñada para su uso en muestras de sangre del cordón umbilical.

Esta prueba no está diseñada para utilizarse como ayuda para el diagnóstico de VHE.

Resumen y explicación de la prueba

Antecedentes: cribado de sangre para la detección de infecciones virales que pueden transmitirse por transfusión

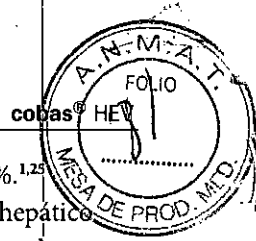
El virus de la hepatitis E (VHE), un virus ARN pequeño no encapsulado del género *Hepevirus* (familia *Hepeviridae*), es un patógeno humano de distribución mundial.¹ El virus consta de una cápside icosaédrica que alberga ARN monocatenario positivo genómico de 7,2 kb.² Se han identificado cuatro genotipos principales de VHE, que pertenecen a un único serotipo, en humanos y animales, incluidos cerdos domésticos, jabalíes, ciervos y roedores.^{1,3,4}

La caracterización molecular de las diferentes cepas de VHE que circulan entre humanos y animales ha llevado a la identificación de cuatro genotipos principales.¹ El genotipo 1, que se presenta básicamente en Asia, y el genotipo 2, que ocurre en África y México, se limitan a los humanos y se transmiten por vía de agua contaminada en países en desarrollo.^{1,5} Los genotipos 3 y 4 infectan a humanos, cerdos y otras especies de mamíferos y provocan casos esporádicos de VHE autóctono tanto en países en desarrollo como en países desarrollados.⁶ El genotipo 3 es el único genotipo que se ha identificado como causa de infección autóctona en los Estados Unidos⁷ y provoca la gran mayoría de infecciones en Europa, Nueva Zelanda y América del Norte.^{1,8-12} Tanto el genotipo 3 como el 4 están presentes en Japón.¹ Los genotipos 1, 3 y 4 del VHE son endémicos en China.¹ La hepatitis E aguda es más común que la hepatitis A en China, Francia, el Reino Unido y Japón.¹

El principal modo de transmisión del VHE es por vía fecal-oral a través de agua para beber contaminada,¹ aunque también se han dado casos de transmisión por consumo de carne de cerdo cruda o poco hecha, vísceras o marisco, así como transmisiones zoonóticas como consecuencia del contacto con cerdos, domésticos o salvajes.^{7,13} Todavía se desconocen todos los posibles orígenes del VHE.¹

La infección por VHE suele provocar una infección leve o subclínica con una enfermedad autolimitada de entre 4 y 6 semanas de duración.^{1,8-11,17,18} Los síntomas son muy similares a los de otras formas de infección por el virus de la hepatitis, especialmente por la hepatitis A, tales como fatiga, ictericia, fiebre, malestar, náuseas, vómitos, anorexia y dolor abdominal.¹ Los pacientes suelen tener niveles altos de alanina transaminasa (~1.500 UI/l) y muchos de ellos presentan ictericia.¹ Las infecciones por VHE pueden llegar a ser más graves ocasionalmente y provocar un fallo hepático fulminante, en especial en mujeres embarazadas, población en la que la tasa de mortalidad puede alcanzar el 10% o el 25%, en bebés y niños menores de 2 años, en personas con una enfermedad hepática subyacente (p. ej., cirrosis) y en personas inmunodeprimidas.^{1,19-23} La infección por VHE provoca más de 3 millones de casos sintomáticos de hepatitis E aguda cada año,

9448



lo que se traduce en unas 70.000 mujeres anuales.²⁴ La tasa de mortalidad general oscila entre un 0,2% y un 4,0%.^{1,25} La mayoría de las muertes provocadas por la infección con el genotipo 3 (VHE3) son consecuencia de un fallo hepático agudo o subagudo en pacientes con una enfermedad hepática previa, tales como enfermedad del hígado relacionadas con el alcohol.^{1,22,26,27}

El VHE3 genera infección crónica, también en hasta un 60% de pacientes inmunodeprimidos, un 10% de los cuales acaba desarrollando cirrosis.¹ La infección crónica se define como persistencia de ARN-VHE en suero o heces durante 6 meses o más.¹ La mayoría de los casos se producen en pacientes trasplantados con órganos sólidos, aunque se han detectado casos de infección en pacientes con patologías hematológicas receptores de transfusiones y quimioterapia y algunos sujetos con VIH.²⁸⁻³⁴ No se conocen casos de infección crónica por VHE1 o VHE2.¹

La infección por VHE también se asocia a síndromes neurológicos, incluido el síndrome de Guillain-Barré, parálisis de Bell, mielitis transversa aguda, meningoencefalitis aguda, ataxia y encefalitis; los síntomas neurológicos suelen desaparecer en los pacientes que eliminan el virus.¹ Se han identificado casos de glomerulonefritis membranoproliferativa y membranosa, así como de pancreatitis aguda y trombocitopenia aguda durante la infección aguda por VHE, aunque no se han establecido los mecanismos patofisiológicos y relaciones causales, si existen.¹ Se ha demostrado que el tratamiento con ribavirina resulta efectivo contra la infección aguda grave por VHE3 y los pacientes trasplantados con infección crónica por VHE suelen ser tratados con reducción de inmunosupresión (sobre todo con fármacos dirigidos a las células T), interferon- α y ribavirina.¹

Motivos para el uso de las pruebas NAT

Como con otras hepatitis, el VHE se puede transmitir por transfusión sanguínea o hemoderivados. Se han detectado casos de hepatitis E post-transfusión en muchos países.^{1,34-39} La tasa de seropositividad para VHE entre los donantes de sangre del mundo oscila entre un 0,4% y un 20,6%.⁴⁰⁻⁴⁸ La tasa de infecciones por VHE asintomáticas es alta en todo el mundo y, debido a la prevalencia del virus, muchos donantes de sangre pueden estar infectados y transmitir el virus a destinatarios de sus productos sanguíneos. Por ejemplo, un estudio reciente sobre donantes de sangre ingleses ha demostrado que el 11% del suero de donantes era reactivo a IgG anti-VHE, lo que indica una infección anterior, y un 0,7% de suero de donantes era reactivo a IgM, lo que indica una infección aguda.⁴⁶ Además, el 0,7% de los minipool de plasma de donantes ingleses contenía ARN de VHE.⁴⁷ En un estudio realizado con donantes de sangre chinos se obtuvieron resultados similares: el 32,6% del suero de donantes resultó reactivo a IgG; el 0,94% fue reactivo a IgM y el 0,07% de donaciones presentaron viremia del VHE.⁴⁸ En una investigación global con pool de plasma para fraccionamiento, el 10% de los pool analizados resultaron positivos para ARN de VHE.^{48,49}

Explicación de la prueba

La prueba **cobas**[®] HEV es una prueba de PCR cualitativa para la detección de ARN del VHE que se ejecuta en el **cobas**[®] 6800 System y el **cobas**[®] 8800 System. La prueba **cobas**[®] HEV permite detectar simultáneamente ARN de VHE y el control interno en una única prueba con una donación individual infectada o un pool de plasma de donaciones individuales.

Dr. ALDO A. CHIARELLI
 PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e.I.
 DIVISION DIAGNOSTICA
 DIRECTOR TÉCNICO

9 4 4 8



Principios del procedimiento

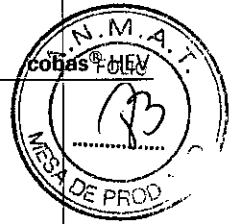
La prueba **cobas**[®] HEV se basa en la preparación de muestras totalmente automática (extracción y purificación de ácidos nucleicos) seguida de un proceso de amplificación y detección mediante PCR. Los **cobas**[®] 6800/8800 Systems constan del módulo de suministro de muestras, el módulo de transferencia, el módulo de procesamiento y el módulo analítico. La gestión automática de los datos se realiza a través del software **cobas**[®] 6800/8800, que asigna los resultados a las pruebas como no reactivos, reactivos o no válidos. Los resultados pueden revisarse directamente en la pantalla del sistema y luego imprimirse como informe.

Las muestras se pueden analizar de forma individual o bien en pools de varias muestras. Si va a realizarse un pool, puede utilizarse el **cobas p 680** instrument en el paso preanalítico.

Los ácidos nucleicos de la muestra y las moléculas de control interno (CI) de Armored RNA añadidas (utilizadas como control del proceso de preparación de muestras y amplificación/detección) se extraen simultáneamente. Además, la prueba utiliza dos controles externos: uno positivo y uno negativo. Los ácidos nucleicos víricos se liberan al añadir proteinasa y reactivo de lisis a la muestra. Los ácidos nucleicos liberados se unen a la superficie de sílice de las partículas de vidrio magnéticas añadidas. Las sustancias sin unir y las impurezas, como las proteínas desnaturalizadas, los restos celulares y potenciales inhibidores de la PCR (como la hemoglobina) se eliminan en los siguientes pasos de reactivo de lavado y los ácidos nucleicos purificados se eluyen de las partículas de vidrio mediante el buffer de elución a temperatura elevada.

Para llevar a cabo la amplificación selectiva de los ácidos nucleicos del fragmento objetivo de la muestra del donante se utilizan cebadores que van en un sentido y en sentido contrario específicos del virus que se seleccionan de regiones altamente conservadas de los ácidos nucleicos víricos. Para los procesos de transcripción inversa y amplificación se utiliza una enzima ADN polimerasa termoestable. El reactivo de Master Mix incluye trifosfato de deoxiuridina (dUTP), en lugar de trifosfato desoxitimidina (dTTP), que se incorpora al ADN recién sintetizado (amplicón).⁵⁰⁻⁵² La enzima AmpErase (uracil-N-glicosilasa), que se incluye en la Master Mix para PCR cuando se calienta durante la primera ciclación térmica, destruye los amplicones contaminados de las series de PCR anteriores. Sin embargo, no se destruyen los amplicones nuevos porque la enzima AmpErase se inactiva cuando se expone a temperaturas superiores a los 55 °C.

El reactivo de Master Mix de **cobas**[®] HEV contiene sondas de detección específicas para los ácidos nucleicos de VHE y CI. Cada una de estas sondas de detección específicas para VHE y CI se marca con uno de los dos marcadores fluorescentes que actúan como emisor. Además, cada sonda dispone de un segundo marcador que actúa como silenciador. Los dos marcadores emisores se miden en longitudes de onda definidas, lo que permite detectar y discriminar simultáneamente el fragmento objetivo VHE amplificado y el CI.^{53,54} El marcador silenciador suprime las señales fluorescentes de las sondas intactas. Durante el paso de amplificación de la PCR, la hibridación de las sondas con la plantilla específica de ADN monocatenario provoca la escisión de la actividad de la nucleasa 5' a 3' de la ADN polimerasa, lo que produce la separación de los marcadores emisores y silenciadores y la emisión de una señal fluorescente. Con cada ciclo de PCR, se generan cantidades crecientes de sondas escindidas y la señal acumulada del marcador emisor aumenta concomitantemente. Como los dos marcadores emisores específicos se miden en longitudes de onda definidas, es posible detectar y discriminar simultáneamente el fragmento objetivo del VHE amplificado y el CI.



Reactivos y materiales

Reactivos y controles de cobas® HEV

Todos los reactivos y controles sin abrir deben almacenarse como se recomienda en la Tabla 1 a Tabla 4.

Tabla 1 Prueba cobas® HEV

cobas® HEV Test Almacenar a 2-8 °C Casete para 96 pruebas (P/N 07001045190)		
Componentes del kit	Ingredientes del reactivo	Cantidad por kit 96 pruebas
Solución de proteinasa (PASE)	Buffer Tris, < 0,05% de EDTA, cloruro de calcio, acetato de calcio, 8% (p/v) de proteinasa EUH210: Puede solicitarse la ficha de datos de seguridad. EUH208: Puede provocar una reacción alérgica. Contiene: Subtilisina, 9014-01-1	13 ml
Control interno (CI)	Buffer Tris, < 0,05% de EDTA, < 0,001% de constructo de Armored RNA como control interno (ARN no infeccioso encapsulado en bacteriófago MS2), < 0,002% de ARN Poli rA (sintético), < 0,1% de azida sódica	13 ml
Buffer de elución (EB)	Buffer Tris, 0,2% de metil-4-hidroxibenzoato	13 ml
Reactivo 1 de Master Mix (MMX-R1)	Acetato de manganeso, hidróxido potásico, < 0,1% de azida sódica	5,5 ml
Reactivo 2 de Master Mix para VHE (HEV MMX-R2)	Buffer tricina, acetato de potasio, glicerol, 18% de sulfóxido de dimetilo, Tween 20, EDTA, < 0,06% de dATP, dGTP, dCTP, < 0,14% de dUTP, < 0,01% de cebadores ascendentes y descendentes para VHE y control interno, < 0,01% de sondas marcadas con fluorescente para VHE, < 0,01% de sonda marcada con fluorescente para control interno, < 0,01% de aptámero oligonucleótido, < 0,01% de ADN polimerasa Z05D, < 0,01% de enzima AmpErase (uracil-N-glicosilasa) (microbiana), < 0,1% de azida sódica	6 ml

9448

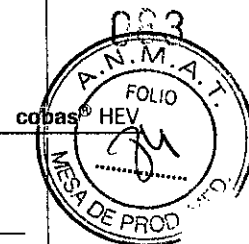




Tabla 2 cobas® HEV Control Kit

cobas® HEV Control Kit

Almacenar a 2-8 °C
(P/N 07001100190)

Componentes del kit	Ingredientes del reactivo	Cantidad por kit	Símbolo de seguridad y advertencia
Control positivo para VHE (HEV (+) C)	<p>< 0,001% de ARN (Armored) sintético de VHE encapsulado en proteína recubierta de bacteriófago MS2, plasma humano normal, no reactivo según las pruebas autorizadas para anticuerpos del VHC, anticuerpos del VIH-1/2, HBsAg y anticuerpos frente al HBC; ARN de VIH-1, ARN de VIH-2, ARN de VHC, ADN de VHB, ARN de VHE, ARN de VNO y ADN de CMV no son detectables mediante métodos de PCR.</p> <p>0,1% de conservante ProClin® 300</p>	16 ml (16 x 1 ml)	  <p>Advertencia</p> <p>H317: Puede provocar una reacción alérgica en la piel.</p> <p>P261: Evitar respirar el polvo/el humo/ el gas/la niebla/los vapores/el aerosol.</p> <p>P272: Las prendas de trabajo contaminadas no podrán sacarse del lugar de trabajo.</p> <p>P280: Utilice guantes protectores.</p> <p>P302 + P352: EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL, lavar con agua y jabón abundantes.</p> <p>P333 + P313: En caso de irritación o erupción cutánea: Consultar a un médico.</p> <p>P363: Lavar las prendas contaminadas antes de volver a usarlas.</p>

Dr. ALDO A. CHIARELLI
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e.L.
DIVISIÓN DIAGNOSTICA
DIRECTOR TÉCNICO

9448

084

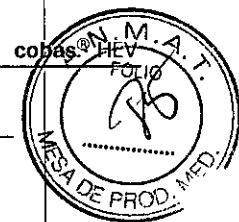




Tabla 3 cobas® NHP Negative Control Kit

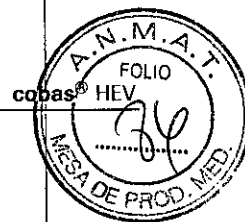
cobas® NHP Negative Control Kit

Almacenar a 2-8 °C
(P/N 07002220190)

Componentes del kit	Ingredientes del reactivo	Cantidad por kit	Símbolo de seguridad y advertencia
Control negativo para plasma humano normal (NHP-NC)	Plasma humano normal, no reactivo según las pruebas autorizadas para anticuerpos frente al VHC, anticuerpos frente al VIH-1/2 y HBsAg, anticuerpos anti-HBc; ARN de VIH-1, ARN de VIH-2, ARN de VHC, ADN de VHB, ARN de VHE, ARN de VNO y ADN de CMV no detectables mediante métodos de PCR. < 0,1% de conservante ProClin® 300	16 ml (16 x 1 ml)	  Advertencia H317: Puede provocar una reacción alérgica en la piel. P261: Evitar respirar el polvo/el humo/ el gas/la niebla/los vapores/el aerosol. P272: Las prendas de trabajo contaminadas no podrán sacarse del lugar de trabajo. P280: Utilice guantes protectores. P302 + P352: EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL, lavar con agua y jabón abundantes. P333 + P313: En caso de irritación o erupción cutánea: Consultar a un médico. P363: Lavar las prendas contaminadas antes de volver a usarlas.

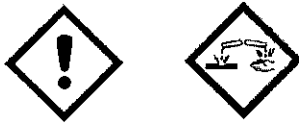
DR. ALDO A. CHIARELLI
 PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e.L.
 DIVISIÓN DIAGNÓSTICA
 DIRECTOR TÉCNICO

9748



Reactivos cobas omni para la preparación de muestras

Tabla 4 Reactivos **cobas omni** para la preparación de muestras*

Reactivos	Ingredientes del reactivo	Cantidad por kit	Símbolo de seguridad y advertencia
cobas omni MGP Reagent (MGP) Almacenar a 2-8 °C (P/N: 06997546190)	Partículas de vidrio magnéticas, buffer Tris, 0,1% de metil-4 hidroxibenzoato, < 0,1% de azida sódica	480 pruebas	No aplicable
cobas omni Specimen Diluent (SPEC DIL) Almacenar a 2-8 °C (P/N: 06997511190)	Buffer Tris, 0,1% de metil-4 hidroxibenzoato, < 0,1% de azida sódica	4 x 875 ml	No aplicable
cobas omni Lysis Reagent (LYS) Almacenar a 2-8 °C (P/N: 06997538190)	42,56% (p/p) de tiocianato de guanidina, 5% (p/v) de polidocanol, 2% (p/v) de ditiotreititol, citrato de sodio dihidratado	4 x 875 ml	 Peligro H302: Nocivo por ingestión. H318: Provoca lesiones oculares graves. H412: Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos. EUH032: En contacto con ácidos libera gases muy tóxicos. P301 + P312: EN CASO DE INGESTIÓN: Llamar a un CENTRO DE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA o a un médico en caso de malestar. P264: Lavarse la piel concienzudamente tras la manipulación. P270: No comer, beber ni fumar durante su utilización. P273: Evítase su liberación al medio ambiente. P280: Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección. P305 + P351 + P338: EN CASO DE CONTACTO CON LOS OJOS Aclarar cuidadosamente con agua durante varios minutos. Quitar las lentes de contacto, si lleva y resulta fácil. Seguir aclarando. P310: Llamar inmediatamente a un CENTRO DE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA o a un médico. P330: Enjuagarse la boca.
cobas omni Wash Reagent (WASH) Almacenar a 15-30°C (P/N: 06997503190)	Citrato de sodio dihidratado, 0,1% de metil-4-hidroxibenzoato	4,2 l	No aplicable

* Estos reactivos no están incluidos en el kit de la prueba **cobas** HEV. Consulte el listado de material adicional necesario (Tabla 7).

07237294001-02ES

Doc Rev. 1.0

10

Dr. Aido A. Chiarelli
Dr. AIDO A. CHIARELLI
 PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. s.r.l.
 DIVISION DIAGNOSTICA
 DIRECTOR TÉCNICO



Requisitos de almacenamiento y manipulación

Los reactivos deben almacenarse y manipularse según las indicaciones de la Tabla 5 y la Tabla 6.

Cuando los reactivos no están cargados en los **cobas**® 6800/8800 Systems, almacénelos a la temperatura correspondiente especificada en la Tabla 5.

Tabla 5 Almacenamiento de reactivos (cuando el reactivo no está cargado en el sistema)

Reactivo	Temperatura de almacenamiento
cobas ® HEV - 96 pruebas	2-8 °C
cobas ® HEV Control Kit	2-8 °C
cobas ® NHP Negative Control Kit	2-8 °C
cobas omni Lysis Reagent	2-8 °C
cobas omni MGP Reagent	2-8 °C
cobas omni Specimen Diluent	2-8 °C
cobas omni Wash Reagent	15-30 °C

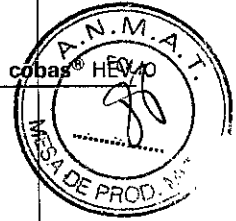
Los reactivos cargados en los **cobas**® 6800/8800 Systems se almacenan a la temperatura correspondiente y el sistema controla su fecha de caducidad. El sistema solamente permite utilizar los reactivos cuando se cumplen todas las condiciones indicadas en la Tabla 6. El sistema evita automáticamente el uso de reactivos caducados. La Tabla 6 ayuda al usuario a entender las condiciones de manipulación de los reactivos de los **cobas**® 6800/8800 Systems.

Tabla 6 Condiciones de caducidad de los reactivos de los **cobas**® 6800/8800 Systems

Reactivo	Fecha de caducidad del kit	Estabilidad del kit abierto	Series en las que se puede utilizar el kit	Período de estabilidad (horas acumuladas de carga fuera de la nevera)
cobas ® HEV - 96 pruebas	No caducado	30 días desde el primer uso	Máx. 10 series	Máx. 8 horas
cobas ® HEV Control Kit	No caducado	No aplicable	No aplicable	Máx. 8 horas
cobas ® NHP Negative Control Kit	No caducado	No aplicable	No aplicable	Máx. 8 horas
cobas omni Lysis Reagent	No caducado	30 días desde la carga*	No aplicable	No aplicable
cobas omni MGP Reagent	No caducado	30 días desde la carga*	No aplicable	No aplicable
cobas omni Specimen Diluent	No caducado	30 días desde la carga*	No aplicable	No aplicable
cobas omni Wash Reagent	No caducado	30 días desde la carga*	No aplicable	No aplicable

* El tiempo se calcula desde la primera vez que se carga el reactivo en los **cobas**® 6800/8800 Systems.

9 4 4 8



Material adicional necesario

Tabla 7 Material y material fungible para uso con los **cobas® 6800/8800 Systems**

Material	P/N
cobas omni Processing Plate	05534917001
cobas omni Amplification Plate	05534941001
cobas omni Pipette Tips	05534925001
cobas omni Liquid Waste Container	07094388001
cobas omni Lysis Reagent	06997538190
cobas omni MGP Reagent	06997546190
cobas omni Specimen Diluent	06997511190
cobas omni Wash Reagent	06997503190
Bolsa para residuos sólidos	07435967001
Recipiente de residuos sólidos	07094361001

Instrumentos y software necesarios

Es necesario instalar el software **cobas® 6800/8800** y el paquete de análisis **cobas® HEV** en los instrumentos. El IG (Instrument Gateway) se suministra con el sistema.

Tabla 8 Instrumentos

Equipo	P/N
cobas® 6800 System (opción móvil)	05524245001 y 06379672001
cobas® 6800 System (fijo)	05524245001 y 06379664001
cobas® 8800 System	05412722001
cobas p 680 instrument (opcional para pipeteo y pooling)	06578624001
Módulo de suministro de muestras	06301037001

Consulte el Manual de usuario de los **cobas® 6800/8800 Systems** y el Manual de usuario del **cobas p 680 instrument** para obtener información adicional sobre los tubos primarios y secundarios compatibles con cada instrumento.

Nota: póngase en contacto con su representante local de Roche para obtener una lista de pedido detallada para racks de muestras, racks para puntas obstruidas y bandejas de racks compatibles con cada instrumento.

Precauciones y requisitos de manipulación

Advertencias y precauciones

Como sucede con cualquier procedimiento analítico, resulta esencial seguir las buenas prácticas de laboratorio recomendadas para obtener un rendimiento correcto del ensayo. Debido a la elevada sensibilidad de esta prueba, deben extremarse las precauciones para evitar cualquier tipo de contaminación de los reactivos y las mezclas de amplificación.

- Para diagnóstico *in vitro* exclusivamente.
- Todas las muestras deben tratarse como si fueran infecciosas, utilizando los procedimientos de laboratorio recomendados tal como se describe en la publicación Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories y en el documento M29-A3 del CLSI.^{38,39} Este procedimiento solamente debería llevarlo a cabo personal experto en la manipulación de material biopeligroso y en el uso de la prueba **cobas® HEV**, los **cobas® 6800/8800 Systems** y el **cobas p 680 instrument** (opcional).
- Todos los materiales de origen humano deben considerarse potencialmente infecciosos y manipularse teniendo en cuenta las precauciones generales. En caso de que se produzca un derrame, desinfecte de inmediato con una solución recién preparada de hipoclorito de sodio al 0,5% en agua destilada o desionizada (lejía doméstica diluida a 1:10) o siga los procedimientos apropiados del laboratorio.
- El **cobas® HEV Control Kit** y el **cobas® NHP Negative Control Kit** contienen plasma procedente de sangre humana. Se ha analizado el material original mediante las pruebas para anticuerpos autorizadas y no se ha considerado reactivo para la presencia de anticuerpos del VHC, del VIH-1/2, HBsAg y anticuerpos anti-HBc. En el análisis del plasma humano normal con métodos de PCR no se ha detectado ARN de VHE ni de VIH-1 (grupos M y O), ARN de VIH-2, ARN de VHC, ADN de VHB, ARN de VNO o ADN de CMV. Ningún método de prueba conocido puede garantizar totalmente que un producto derivado de la sangre humana no transmita agentes infecciosos.
- No congele la sangre total.
- Se recomienda la utilización de pipetas estériles desechables y puntas de pipetas sin nucleasa. Utilice solo el material fungible suministrado o que se requiera expresamente para garantizar el óptimo rendimiento de la prueba.
- Puede solicitar Hojas de datos de seguridad (Safety Data Sheets, SDS) al representante local de Roche.
- Siga al pie de la letra los procedimientos y las directrices que se suministran para garantizar la correcta realización de la prueba. Cualquier variación de dichos procedimientos y directrices podría afectar al rendimiento óptimo de la prueba.
- Podrían producirse falsos positivos si no se evita la contaminación por arrastre de las muestras durante la manipulación y el procesamiento de las mismas.

Manipulación de reactivos

- Manipule todos los reactivos, controles y muestras de acuerdo con las prácticas de laboratorio recomendadas para evitar la contaminación por arrastre de las muestras o los controles.
- Antes de utilizarlos, revise cada casete de reactivo, diluyente, reactivo de lisis y reactivo de lavado para asegurarse de que no hay signos de fugas. No utilice el material si hay alguna evidencia de fuga.
- El **cobas omni Lysis Reagent** contiene tiocianato de guanidina, una sustancia química potencialmente peligrosa. Evite el contacto de reactivos con la piel, los ojos o las membranas mucosas. En caso de contacto, lave inmediatamente la zona afectada con abundante agua para evitar quemaduras.



- Los kits de la prueba **cobas® HEV**, el **cobas omni MGP Reagent** y el **cobas omni Specimen Diluent** contienen azida sódica como conservante. Evite el contacto de reactivos con la piel, los ojos o las membranas mucosas. En caso de contacto, lave inmediatamente la zona afectada con abundante agua para evitar quemaduras. Si se producen salpicaduras de reactivos, diluya las manchas con agua antes de secarlas con un paño.
- No permita que el **cobas omni Lysis Reagent**, que contiene tiocianato de guanidina, entre en contacto con la solución de hipoclorito de sodio (lejía). Tales mezclas pueden producir gases de alta toxicidad.
- Elimine todos los materiales que hayan estado en contacto con las muestras y los reactivos de acuerdo con la reglamentación nacional, estatal y local.

Buenas prácticas de laboratorio

- No pipetee con la boca.
- No se debe comer, beber ni fumar en las áreas de trabajo.
- Utilice guantes, bata de laboratorio y protección ocular cuando manipule las muestras y los reactivos. Es necesario cambiarse los guantes entre la manipulación de las muestras y de los kits de la prueba **cobas® HEV** y los reactivos **cobas omni** para evitar la contaminación. Evite la contaminación de los guantes durante la manipulación de las muestras y de los controles.
- Lávese bien las manos después de manipular las muestras y los reactivos del kit, y cuando se saque los guantes.
- Limpie y desinfecte minuciosamente todas las superficies de trabajo del laboratorio usando una solución recién preparada de hipoclorito de sodio al 0,5% en agua destilada o desionizada (lejía doméstica diluida a 1:10). A continuación, límpielas con un trapo impregnado en etanol al 70%.
- Si el derrame se produce sobre los **cobas® 6800/8800 Systems**, siga las instrucciones descritas en el Manual de usuario de los **cobas® 6800/8800 Systems** para limpiar y descontaminar correctamente la superficie del instrumento.

Recogida, transporte, almacenamiento y pooling de muestras

Nota: manipule todas las muestras y los controles como si pudieran transmitir agentes infecciosos.

Almacene todas las muestras de donantes a las temperaturas especificadas.

La estabilidad de las muestras se ve afectada por las temperaturas elevadas.

Muestras de donantes vivos

- Puede utilizarse plasma recogido en anticoagulante EDTA, CPD, CPDA1, CP2D y citrato de sodio al 4% (plasma obtenido por aféresis) para la prueba **cobas® HEV**. Siga las instrucciones del fabricante de los tubos/las bolsas de recogida de muestras para conocer los procesos de manipulación y centrifugación.
- La sangre recogida en anticoagulante EDTA, CPD, CPDA1, CP2D o los tubos para preparación de plasma con EDTA Becton-Dickinson (BD PPT™) pueden almacenarse durante un máximo de 12 días en las condiciones siguientes:
 - Las muestras deben centrifugarse en el plazo de 72 horas desde el momento de la extracción.
 - Para un almacenamiento superior a 8 °C, las muestras pueden almacenarse durante 72 horas a una temperatura máxima de 25 °C y hasta los 30 °C durante 24 de las 72 horas.

En casos distintos a los anteriores, las muestras se almacenan a una temperatura comprendida entre 2 y 8 °C. Asimismo, el plasma separado de las células se puede almacenar hasta 30 días a una temperatura ≤ -18 °C con tres ciclos de congelación/descongelación. Consulte la Ilustración 1.

9448

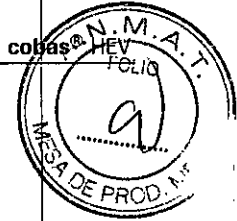
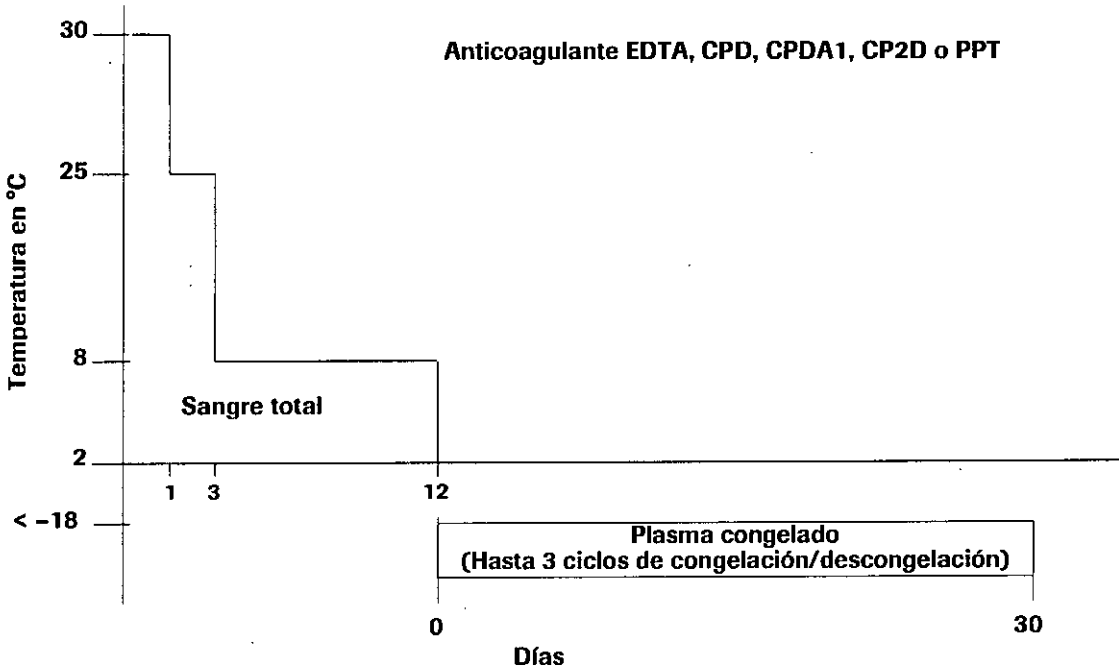


Ilustración 1 Condiciones del almacenamiento de muestras



- El plasma obtenido por aféresis en anticoagulante de citrato de sodio al 4% puede almacenarse hasta 30 días a una temperatura comprendida entre 2 y 8 °C.
 - Para un almacenamiento superior a 8 °C, las muestras pueden almacenarse durante 72 horas a una temperatura máxima de 25 °C y hasta los 30 °C durante 24 de las 72 horas.
- Si las muestras se van a transportar, es recomendable empaquetarlas y etiquetarlas de acuerdo con la reglamentación estatal y/o internacional relativa al transporte de muestras y agentes etiológicos.



Instrucciones de uso

Pipeteo y pooling de muestras automatizado (opcional)

El **cobas p 680** instrument es un componente opcional de los **cobas® 6800/8800 Systems** utilizado para el pipeteo y el pooling automatizados de alícuotas de varias muestras primarias en un pool de muestras. Para obtener más información, consulte el Manual de usuario del **cobas p 680** instrument.

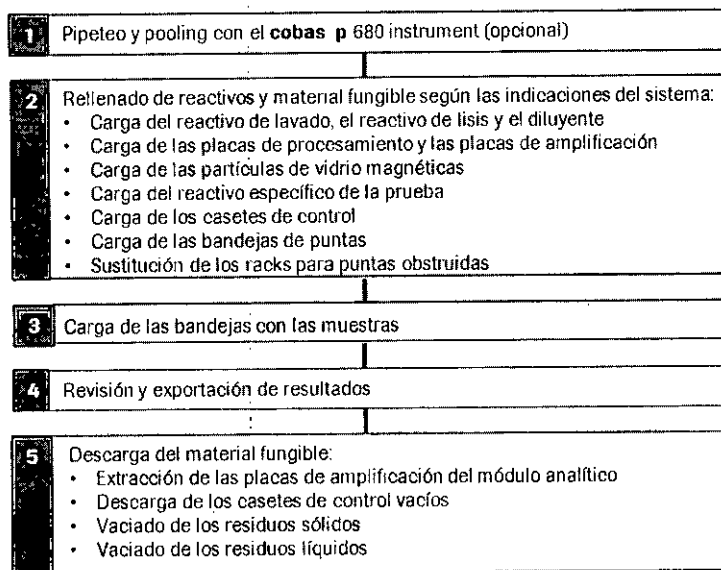
Notas sobre el procedimiento

- No utilice los reactivos de la prueba **cobas® HEV**, el **cobas® HEV Control Kit**, el **cobas® NHP Negative Control Kit** o los reactivos **cobas omni** después de la fecha de caducidad.
- No reutilice el material fungible. Es de un solo uso.
- Consulte el Manual de usuario de los **cobas® 6800/8800 Systems** para obtener información sobre el correcto mantenimiento de los instrumentos.

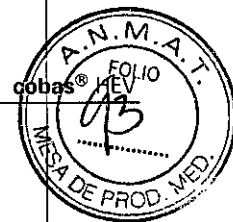
Realización de la prueba **cobas® HEV**

El procedimiento de la prueba se describe con detalle en el Manual de usuario de los **cobas® 6800/8800 Systems** y el Manual de usuario del **cobas p 680** instrument. En la Ilustración 2 se resume el procedimiento.

Ilustración 2 Procedimiento de la prueba **cobas® HEV**



9448



Resultados

Los **cobas**® 6800/8800 Systems detectan automáticamente el ARN de VHE simultáneamente en muestras y controles.

Control de calidad y validez de los resultados

- Con cada serie se procesa un control negativo [(-) C] y un control positivo [HEV (+) C].
- Compruebe los avisos y los resultados asociados tanto en el software **cobas**® 6800/8800 como en el informe para garantizar la validez de la serie.
- La serie se considera válida cuando no hay avisos para ninguno de los dos controles.

El software **cobas**® 6800/8800 invalida automáticamente los resultados cuando los controles positivos y negativos fallan.

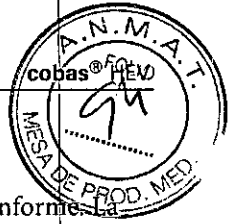
Avisos de controles

Tabla 9 Avisos de controles para los controles negativo y positivo

Control negativo	Aviso	Resultado	Interpretación
(-) C	Q02	No válido	Toda la serie se considera inválida si el resultado del (-) C no es válido.
Control positivo	Aviso	Resultado	Interpretación
HEV (+) C	Q02	No válido	Toda la serie se considera inválida si el resultado de HEV (+) C no es válido.

Si la serie no es válida, repita las pruebas para toda la serie, incluyendo muestras y controles.

9 4 4 8



Interpretación de los resultados

En las series válidas, compruebe cada muestra para detectar avisos en el software **cobas**® 6800/8800 y/o en el informe. La interpretación de resultados se debe realizar del siguiente modo:

- Una serie válida puede incluir resultados de muestras de donantes tanto válidos como inválidos, según los avisos obtenidos para cada muestra.
- Los resultados de las muestras se consideran válidos solamente si los respectivos controles positivos y el control negativo de la serie correspondiente también son válidos.

Para cada muestra se miden simultáneamente dos parámetros: HEV y el control interno. El software informa de los resultados finales de las muestras obtenidos con la prueba **cobas**® HEV. Además de los resultados globales, el software **cobas**® 6800/8800 también muestra los resultados individuales para cada fragmento objetivo, que deberían interpretarse como se indica a continuación:

Tabla 10 Resultados de fragmento objetivo para la interpretación de los resultados de fragmento objetivo individuales

Resultados de fragmento objetivo	Interpretación
No reactivo para VHE	No se ha detectado ninguna señal del fragmento objetivo para el VHE y se ha detectado señal del CI.
Reactivo para VHE	Se ha detectado señal del fragmento objetivo para el VHE y la señal del CI puede detectarse o no.
No válido	No se ha detectado señal del fragmento objetivo ni del control interno.

Repetición de pruebas de muestras individuales

Es necesario repetir las pruebas para los tubos de muestra cuyo resultado final no es válido para el fragmento objetivo.

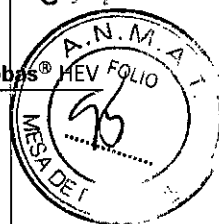
Limitaciones del procedimiento

- La prueba **cobas**® HEV se ha evaluado para ser utilizada únicamente en combinación con el **cobas**® HEV Control Kit, el **cobas**® NHP Negative Control Kit, el **cobas** **omni** MGP Reagent, el **cobas** **omni** Lysis Reagent, el **cobas** **omni** Specimen Diluent y el **cobas** **omni** Wash Reagent y exclusivamente en los **cobas**® 6800/8800 Systems.
- La obtención de resultados fiables depende de que los procedimientos de recogida, almacenamiento y manipulación de muestras sean adecuados.
- No utilice plasma heparinizado con esta prueba porque se ha demostrado que la heparina inhibe la PCR.
- La detección del ARN del VHE depende del número de partículas víricas presentes en la muestra y se puede ver afectada por los métodos de obtención de las mismas, el almacenamiento y la manipulación, factores propios del paciente (como la edad o la presencia de síntomas) o la fase de infección y el tamaño del pool.
- Aunque es poco probable, las mutaciones en regiones muy conservadas de un genoma vírico cubiertas por la prueba **cobas**® HEV pueden afectar la unión de cebadores y/o sondas y causar errores en la detección de la presencia del virus.
- Debido a las diferencias específicas entre tecnologías, se recomienda a los usuarios que realicen estudios de correlación en el laboratorio para determinar las diferencias tecnológicas antes de cambiar de una a otra. Los usuarios deberán adherirse a las políticas y los procedimientos específicos.

9448

094

cobas®



Evaluación no clínica del rendimiento

Características clave de rendimiento

Muestras de donantes vivos

Límite de detección (LOD)

Estándar internacional de la OMS

El límite de detección (LOD) de la prueba cobas® HEV para el ARN del VHE se ha determinado según el estándar internacional de la OMS para el VHE (código PEI 6329/10).

Para el estándar internacional de la OMS, se prepararon 3 series de dilución independientes del estándar vírico con plasma humano normal conservado en EDTA negativo al virus (VHE). Cada serie de dilución se analizó con 3 lotes distintos de kits de la prueba cobas® HEV, con unas 63 réplicas por lote, lo que supone un total aproximado de 189 réplicas por concentración. Para estimar el LOD del VHE se utilizó el análisis PROBIT con los datos combinados de series de dilución y lotes de reactivos, junto con el límite inferior y superior del intervalo de confianza del 95% (Tabla 11). En la Tabla 12 se resumen las tasas de reactividad observadas en los estudios de LOD para VHE.

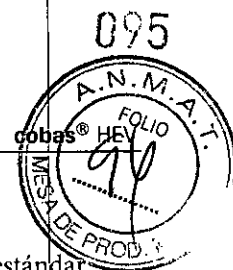
Tabla 11 Resultados del análisis PROBIT con datos del LOD obtenidos para el estándar vírico en plasma conservado en EDTA

Analito	Unidades de medición	LOD	Límite inferior del intervalo de confianza del 95%	Límite superior del intervalo de confianza del 95%
VHE	UI/ml	18,6	15,9	22,6

Tabla 12 Resumen de las tasas de reactividad para el VHE en plasma conservado en EDTA

Concentración de ARN de VHE (UI/ml)	Número de reactivos	Número de réplicas válidas	% de reactividad	Límite inferior de confianza (unilateral) del 95%
40	187	187	100,0%	98,4%
20	179	188	95,2%	91,8%
10	165	189	87,3%	82,6%
6	113	187	60,4%	54,2%
2	52	189	27,5%	22,2%

9448



Reproducibilidad

La reproducibilidad de la prueba **cobas**[®] HEV en los **cobas**[®] 6800/8800 Systems se ha determinado a partir del estándar internacional de la OMS para el VHE (código PEI 6329/10). El estudio se basó en el análisis de 3 paneles de VHE con concentraciones aproximadas de 0,5X, 1X y 2X el LOD de la prueba **cobas**[®] HEV. Las pruebas se han realizado para determinar los siguientes componentes de variabilidad:

- Variabilidad entre días durante 3 días
- Variabilidad entre lotes con 3 lotes de reactivos diferentes de la prueba **cobas**[®] HEV
- Variabilidad entre instrumentos con 3 **cobas**[®] 8800 Systems diferentes

Se analizaron aproximadamente 21 réplicas con cada uno de los 3 paneles, lo que supone un total de 63 réplicas con cada lote de reactivos. Todos los datos de reproducibilidad válidos se evaluaron calculando el porcentaje de resultados reactivos para cada nivel de concentración en todos los componentes variables.

Se calcularon los límites de los intervalos de confianza del 95% bilaterales de cada tasa de reactividad para cada uno de los tres niveles de VHE analizados durante 3 días, con 3 lotes de reactivos y 3 **cobas**[®] 8800 Systems distintos. La prueba **cobas**[®] HEV ofrece reproducibilidad durante varios días, en varios lotes de reactivos y en diferentes equipos. En la Tabla 13 se resumen los resultados de la variabilidad entre lotes.

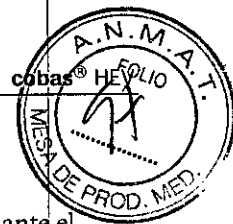
Tabla 13 Resumen de la reproducibilidad entre lotes de reactivos de la prueba **cobas**[®] HEV

Analito	Concentración	Lote de reactivos	% de reactividad (réplicas reactivas/válidas)	Límite inferior del intervalo de confianza del 95%	Límite superior del intervalo de confianza del 95%
VHE	2X LOD	1	100,0% (61/61)	94,1%	100,0%
		2	100,0% (63/63)	94,3%	100,0%
		3	100,0% (63/63)	94,3%	100,0%
	1X LOD	1	88,9% (56/63)	78,4%	95,4%
		2	96,8% (60/62)	88,8%	99,6%
		3	100,0% (63/63)	94,3%	100,0%
	0,5X LOD	1	82,5% (52/63)	70,9%	90,9%
		2	95,2% (60/63)	86,7%	99,0%
		3	84,1% (53/63)	72,7%	92,1%

Dr. ALDO A. CHIARELLI
PRODUCTOS ROCHE S.A. Q. S. L.
DIVISIÓN DIAGNÓSTICA
DIRECTOR TÉCNICO

9448

096



Verificación del genotipo

El rendimiento de la prueba **cobas**® HEV para la detección de los 4 genotipos del VHE se ha determinado mediante el análisis de un total de 16 muestras clínicas exclusivas y 7 aislados en cultivo de VHE con genotipo conocido. Se cuantificaron todas las muestras según el estándar de la OMS para el VHE. Las 16 muestras clínicas se analizaron tras la dilución con plasma humano normal conservado en EDTA negativo al VHE añadido a una concentración de 5X LOD de la prueba **cobas**® HEV. Del total de muestras, 10 se analizaron también sin diluir. Los 7 aislados en cultivo se analizaron tras la dilución con plasma humano normal conservado en EDTA negativo al VHE añadido a una concentración de 5X LOD de la prueba **cobas**® HEV. Todas las muestras clínicas y los aislados en cultivo se detectaron sin diluir y/o con una concentración de 5X LOD (Tabla 14).

Tabla 14 Muestras clínicas y aislados en cultivo de VHE

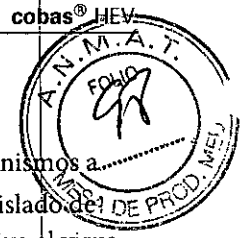
Genotipo	Muestras clínicas		Aislados en cultivo
	% de reactividad (muestras reactivas/analizadas) sin diluir	% de reactividad (muestras reactivas/analizadas) diluidas a 5X LOD	% de reactividad (muestras reactivas/analizadas) diluidas a 5X LOD
1	No analizado*	No analizado*	100,0% (3/3)
2	No analizado*	No analizado*	100,0% (1/1)
3	100,0% (10/10)	100,0% (10/10)	No analizado*
4	No analizado*	100,0% (6/6)	100,0% (3/3)

*Volumen insuficiente para el análisis sin dilución/diluido

Dr. ALDO A. CHIARELLI
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. s.r.l.
DIVISIÓN DIAGNÓSTICA
DIRECTOR TÉCNICO

9448

097



Especificidad analítica

Se evaluó la especificidad analítica de la prueba **cobas**[®] HEV mediante la reactividad cruzada con 28 microorganismos a una concentración de 10⁶ partículas, copias o UFP/ml, incluyendo 21 aislados víricos, 6 cepas bacterianas y 1 aislado de levadura (Tabla 15). Los microorganismos se añadieron a plasma humano normal conservado en EDTA negativo al virus y se analizaron con y sin virus del VHE añadido a una concentración de aproximadamente 3X LOD de la prueba **cobas**[®] HEV para cada virus. Los microorganismos analizados no interfieren con la prueba **cobas**[®] HEV.

Tabla 15 Microorganismos analizados para la especificidad analítica

Virus	Flavivirus	Bacterias	Levadura
Adenovirus 5	Virus del Nilo Occidental	<i>Escherichia coli</i>	<i>Candida albicans</i>
Citomegalovirus	Virus del dengue tipo 1	<i>Propionibacterium acnes</i>	
Virus Epstein-Barr	Virus Usutu	<i>Staphylococcus aureus</i>	
Virus del herpes simple de tipo 1		<i>Staphylococcus epidermidis</i>	
Virus del herpes simple de tipo 2		<i>Streptococcus viridans</i>	
Virus de la hepatitis A		<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	
Virus de la hepatitis B			
Virus de la hepatitis C			
Virus de la hepatitis G			
Virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1 grupo M)			
Virus de inmunodeficiencia humana (VIH-2)			
Virus linfotrópico de células T humanas tipo I			
Virus linfotrópico de células T humanas tipo II			
Virus del herpes humano tipo 6			
Virus de la gripe A			
Parvovirus B19			
Virus Chikungunya			
Virus de la varicela zóster			

Se analizaron las muestras de plasma de cada uno de los estadios de la enfermedad (Tabla 16) sin y con VHE añadido a una concentración aproximada de 3X LOD de la prueba **cobas**[®] HEV. Estos estadios de la enfermedad no interfieren con la prueba **cobas**[®] HEV.

Tabla 16 Muestras de cada estadio de la enfermedad analizadas para la especificidad analítica

Estadio de la enfermedad		
Adenovirus tipo 5	Virus de la hepatitis B	Virus linfotrópico de células T humanas tipo I
Citomegalovirus	Virus de la hepatitis C	Virus linfotrópico de células T humanas tipo II
Virus del dengue	Virus del herpes simple de tipo 1	Parvovirus B19
Virus Epstein-Barr	Virus del herpes simple de tipo 2	Virus del Nilo Occidental
Virus de la hepatitis A	Virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1)	

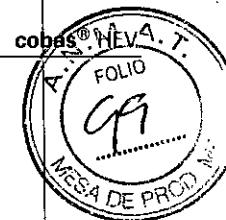
07237294001-02ES

Doc Rev. 1.0

DR. ALDO A. CHIARELLI
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e.L.
DIVISIÓN DIAGNÓSTICA
DIRECTOR TÉCNICO

9448

098



Especificidad analítica: sustancias interferentes

Sustancias endógenas causantes de interferencias

Se analizaron las muestras de plasma con niveles anormalmente elevados de triglicéridos (hasta 33,2 g/l), hemoglobina (hasta 4,7 g/l), bilirrubina no conjugada (hasta 0,28 g/l), albúmina (hasta 60 g/l) y ADN humano (hasta 0,004 g/l) con y sin VHE añadido a una concentración de 3X LOD de la prueba **cobas® HEV**. Las muestras que contienen estas sustancias endógenas no influyeron en la sensibilidad o especificidad de la prueba **cobas® HEV**.

Sustancias exógenas causantes de interferencias

Se analizaron muestras de plasma humano normal conservado en EDTA negativo al virus (VHE) con concentraciones anormalmente elevadas de fármacos (Tabla 17) sin y con VHE añadido a una concentración de 3X LOD de la prueba **cobas® HEV**. Estas sustancias exógenas no influyeron en la sensibilidad o especificidad de la prueba **cobas® HEV**.

Tabla 17 Muestras clínicas analizadas con fármacos

Nombre del fármaco analizado	Concentración
Acetaminofeno	1.324 µmol/l
Ácido acetilsalicílico	3.620 µmol/l
Ácido ascórbico	342 µmol/l
Atorvastatina	600 µg Eq/l
Fluoxetina	11,2 µmol/l
Ibuprofeno	2.425 µmol/l
Loratadina	0,78 µmol/l
Nadolol	3,88 µmol/l
Naproxeno	2.170 µmol/l
Paroxetina	3,04 µmol/l
Fenilefrina HCL	491 µmol/l
Sertralina	1,96 µmol/l

91448

cobas® HEV FOLIO



Correlación

Evaluación del rendimiento de la prueba cobas® HEV mediante comparación con la prueba Realstar HEV RT-PCR Kit 1.0

Se comparó el rendimiento de la prueba cobas® HEV con el de la prueba Realstar® HEV RT-PCR Kit 1.0 (Altona Diagnostics) mediante 100 muestras de plasma individuales positivas para VHE mediante NAT. Se analizaron 100 muestras positivas sin diluir y 67 muestras positivas con una dilución de 1:6. También se analizaron 100 muestras de plasma negativas para VHE sin diluir con ambos métodos.

Las muestras seronegativas mostraron una especificidad del 100% al generar 100 de 100 resultados no reactivos con ambos métodos.

En el caso de las muestras positivas, ambos métodos generaron resultados concordantes en la prueba McNemar, lo que demuestra que el rendimiento de la prueba cobas® HEV y de la prueba Realstar® HEV RT-PCR Kit 1.0 es equivalente (Tabla 18).

Tabla 18 Correlación de muestras positivas (sin diluir)

Métodos		Resultado de VHE	
Prueba Realstar® HEV RT-PCR Kit 1.0	Prueba cobas® HEV	Sin diluir	Dilución 1:6
No reactivo	No reactivo	0	3
Reactivo	No reactivo	0	3
No reactivo	Reactivo	1	9
Reactivo	Reactivo	99	52
Total		100	67
Prueba de McNemar, valor p (bilateral, $\alpha = 0,05$)		1,00	0,09

Fallo de todo el sistema

La tasa de fallo de todo el sistema para la prueba cobas® HEV se determinó mediante el análisis de 100 réplicas de plasma conservado en EDTA a las que se añadió VHE. Estas muestras se analizaron con una concentración de fragmento objetivo de aproximadamente 3X LOD y se ejecutaron en pools de 1 (sin diluir). El estudio se realizó con el cobas® 8800 System y el cobas p 680 instrument (pipeteo y pooling).

Los resultados del estudio indican que todas las réplicas fueron reactivas para VHE, lo que representa una tasa de fallo de todo el sistema del 0%. El intervalo de confianza bilateral exacto del 95% fue del 0% para el límite inferior y del 3,62% para el límite superior [0%: 3,62%].

A
 L

9778

100

cobas®

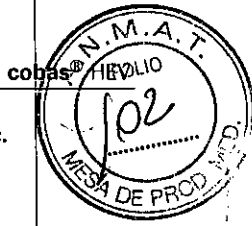


Información adicional

Características principales de la prueba

Tipo de muestra	Plasma
Cantidad de muestra necesaria	1.000 µl
Cantidad de muestra procesada	850 µl
Duración de la prueba	Los resultados están listos en menos de 3,5 horas desde la carga de la muestra en el sistema.

DR. ALDO A. CHIARELLI
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. c.l.
DIVISION DIAGNOSTICA
DIRECTOR TÉCNICO



Los símbolos siguientes se emplean en el rotulado de todos los productos de diagnóstico por PCR de Roche.

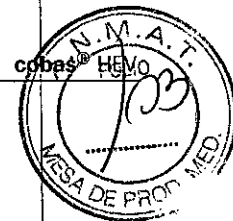
Tabla 19 Símbolos utilizados en las etiquetas de los productos de PCR para diagnóstico de Roche

	Programa auxiliar		Producto sanitario para diagnóstico <i>in vitro</i>
	Representante autorizado en la Comunidad Europea		Límite inferior del intervalo asignado
	Hoja de datos del código de barras		Fabricante
	Código de lote		Almacenar en la oscuridad
	Riesgo biológico		Suficiente para <n> pruebas
	Número de catálogo		Límite de temperatura
	Consulte las instrucciones de uso		Archivo de definición de pruebas
	Contenido del kit		Límite superior del intervalo asignado
	Distribuido por		Fecha de caducidad
	Para evaluación del rendimiento IVD únicamente		

CE El presente producto cumple con los requerimientos previstos por la Directiva Europea 98/79/CE de productos sanitarios para el diagnóstico *in vitro*.

Servicio técnico para clientes de EE. UU.: 1-800-526-1247

Dr. ALDO A. CHIARELLI
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I.
DIVISIÓN DIAGNOSTICA
DIRECTOR TÉCNICO



Fabricante y distribuidores

Tabla 20 Fabricante y distribuidores



Fabricado en los Estados Unidos

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Straße 116
68305 Mannheim, Germany



Roche Diagnostics (Schweiz) AG
Industriestrasse 7
6343 Rotkreuz, Switzerland

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Straße 116
68305 Mannheim, Germany

Roche Diagnostics, SL
Avda. Generalitat, 171-173
E-08174 Sant Cugat del Vallès
Barcelona, Spain

Roche Diagnostica Brasil Ltda.
Av. Engenheiro Billings, 1729
Jaguarié, Building 10
05321-010 São Paulo, SP Brazil

Roche Diagnostics
201, boulevard Armand-Frappier
H7V 4A2 Laval, Québec, Canada
(For Technical Assistance call:
Pour toute assistance technique,
appeler le: 1-877 273-3433)

Roche Diagnostics
2, Avenue du Vercors
38240 Meylan, France

Distributore in Italia:
Roche Diagnostics S.p.A.
Viale G. B. Stucchi 110
20052 Monza, Milano, Italy

Distribuidor em Portugal:
Roche Sistemas de Diagnósticos Lda.
Estrada Nacional, 249-1
2720-413 Amadora, Portugal

Marcas registradas y patentes

Consulte la página <http://www.roche-diagnostics.us/patents>

Copyright

©2014, Roche Molecular Systems, Inc.

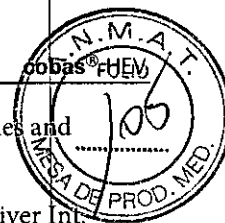


Dr. ALDO A. CHIARELLI
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. S.L.
DIVISIÓN DIAGNOSTICA
DIRECTOR TÉCNICO



Bibliografía

1. Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, et al. Hepatitis E. *Lancet*. 2012;379:2477-2488.
2. Ahmad I, Holla RP, Jameel S. Molecular virology of hepatitis E virus. *Virus Res*. 2011;161:47-58.
3. Meng XJ, Purcell RH, Halbur PG, et al. A novel virus in swine is closely related to the human hepatitis E virus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94:9860-9865.
4. Yugo DM, Meng XJ. Hepatitis E virus: foodborne, waterborne, and zoonotic transmission. *Int J Environ Res Public Health*. 2013;10:4507-4533.
5. Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS, et al. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology*. 1983;20:23-31.
6. Dalton HR, Bendall R, Ijaz S, Banks M. Hepatitis E: an emerging infection in developed countries. *Lancet Infect Dis*. 2008;8:698-709.
7. Meng XJ. Hepatitis E as a zoonotic disease in the United States. Oral presentation by X.J. Meng at the NIH Research Workshop: Hepatitis E in the United States, Bethesda, Maryland. March 2012;7-8. <http://www3.niddk.nih.gov/fund/other/HepE2012/HepatitisE2012ProgramBook.pdf>
8. Mansuy JM, Péron JM, Abravanel F, et al. Hepatitis E in the south west of France in individuals who have never visited an endemic area. *J Med Virol*. 2004;74:419-424.
9. Dalton HR, Stableforth W, Thurairajah P, et al. Autochthonous hepatitis E in Southwest England: natural history, complications and seasonal variation, and hepatitis E virus IgG seroprevalence in blood donors, the elderly and patients with chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008;20:784-790.
10. Wichmann O, Schimanski S, Koch J, et al. Phylogenetic and case-control study on hepatitis E virus in Germany. *J Infect Dis*. 2008;198:1732-1741.
11. Dalton HR, Fellows HJ, Gane EJ, et al. Hepatitis E in New Zealand. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22:1236-1240.
12. Tsang TH, Denison EK, Williams HV, Venczel LV, Ginsberg MM, Vugia DJ. Acute hepatitis E infection acquired in California. *Clin Infect Dis*. 2000;30:618-619.
13. Teo CG. Much meat, much malady: changing perceptions of the epidemiology of hepatitis E. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16:24-32.
14. Colson P, Borentain P, Queyriaux B, et al. Pig liver sausage as a source of hepatitis E virus transmission to humans. *J Infect Dis*. 2010;202:825-834.
15. Matsuda H, Okada K, Takahashi K, Mishoro S. Severe hepatitis E virus infection after ingestion of uncooked liver from a wild boar. *J Infect Dis*. 2003;188:944.
16. Tei S, Kitajima N, Takahashi K, Mishoro S. Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *Lancet* 2003;362:371-373.
17. Gotanda Y, Iwata A, Ohnuma H, et al. Ongoing subclinical infection of hepatitis E virus among blood donors with an elevated alanine aminotransferase level in Japan. *J Med Virol*. 2007;79:734-742.
18. Mitsui T, Tsukamoto Y, Suzuki S, et al. Serological and molecular studies on subclinical hepatitis E virus infection using periodic serum samples obtained from healthy individuals. *J Med Virol* 2005;76:526-533.



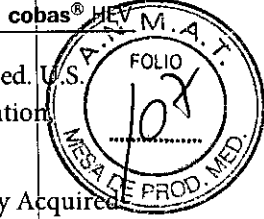
19. Nelson KE, Kmush B, Labrique AB. The epidemiology of hepatitis E virus infections in developed countries and among immunocompromised patients. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2011;9:1133-1148.
20. Navaneethan U, Al Mohajer M, Shata MT. Hepatitis E and pregnancy: understanding the pathogenesis. *Liver Int.* 2008;28:1190-1199.
21. Jilani N, Das BC, Husain SA, et al. Hepatitis E virus infection and fulminant hepatic failure during pregnancy. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22:676-682.
22. Péron JM, Beureau C, Poirson H, et al. Fulminant liver failure from acute autochthonous hepatitis E in France: description of seven patients with acute hepatitis E and encephalopathy. *J Viral Hepat.* 2007;14:298-303.
23. Ramachandran J, Eapen CE, Kang G, et al. Hepatitis E superinfection produces severe decompensation in patients with chronic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004;19:134-138.
24. Rein DB, Stevens GA, Theaker J, et al. The global burden of hepatitis E virus genotypes 1 and 2 in 2005. *Hepatology.* 2012;55:988-997.
25. World Health Organization, Department of Communicable Disease Surveillance and Response. Hepatitis E. http://www.who.int/scr/disease/hepatitis/Hepatitis_E_who.cdscredc2001_12.pdf (reviewed 13 Feb 2014).
26. Dalton HR, Bendall RP, Rashid M, et al. Host risk factors and autochthonous hepatitis E infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011;23:1200-1205.
27. Dalton HR, Hazeldine S, Banks M, Ijaz S, Bendall R. Locally acquired hepatitis E in chronic liver disease. *Lancet* 2007;369:1260.
28. Kamar N, Selves J, Mansuy JM, et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med.* 2008;358:811-817.
29. Gérolami R, Moal V, Colson P, et al. Chronic hepatitis E with cirrhosis in a kidney-transplant patient. *N Engl J Med.* 2008;358:859-860.
30. Haagsma EB, van den Berg AP, Porte RJ, et al. Chronic hepatitis E virus infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2008;14:547-553.
31. Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB, et al. Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. *Gastroenterology.* 2011;140:1481-1489.
32. Colson P, Kaba M, Moreau J, et al. Hepatitis E in an HIV-infected patient. *J Clin Virol.* 2009;45:269-271.
33. Péron JM, Mansuy JM, Récher C, et al. Prolonged hepatitis E in an immunocompromised patient. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006;21:1223-1224.
34. Tamura A, Shimizu YK, Tanaka T, et al. Persistent infection of hepatitis E virus transmitted by blood transfusion in a patient with T-cell lymphoma. *Hepatol Res.* 2007;37:113-120.
35. Matsubayashi K, Nagaoka Y, Sakata H, et al. Transfusion-transmitted hepatitis E caused by apparently indigenous hepatitis E virus strain in Hokkaido, Japan. *Transfusion.* 2004;44:934-940.
36. Mitsui T, Tsukamoto Y, Yamazaki C, et al. Prevalence of hepatitis E virus infection among hemodialysis patients in Japan: evidence for infection with a genotype 3 HEV by blood transfusion. *J Med Virol.* 2004;74:563-572.

9448



37. Boxall E, Herborn A, Kochethu G, et al. Transfusion-transmitted hepatitis E in a "nonhyperendemic" country. *Transfus Med.* 2006;16:79-83.
38. Colson P, Coze C, Gallian P, et al. Transfusion-associated hepatitis E, France. *Emerg Infect Dis.* 2007;13:648-649.
39. Khuroo MS, Kamili S, Yattoo GN. Hepatitis E virus infection may be transmitted through blood transfusions in an endemic area. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004;19:778-784.
40. Zaaijer HL, Kok M, Lelie PN, Timmerman RJ, Chau K, van der Pal HJ. Hepatitis E in The Netherlands: imported and endemic. *Lancet.* 1993;341:826.
41. Christensen PB, Engle RE, Hjort C, et al. Time trend of the prevalence of hepatitis E antibodies among farmers and blood donors: a potential zoonosis in Denmark. *Clin Infect Dis.* 2008;47:1026-1031.
42. Boutrouille A, Bakkali-Kassimi L, Crucière C, et al. Prevalence of anti-hepatitis E virus antibodies in French blood donors. *J Clin Microbiol.* 2007;45:2009-2010.
43. Kaufmann A, Kenfak-Foguena A, André C, et al. Hepatitis E virus seroprevalence among blood donors in southwest Switzerland. *PLoS One.* 2011;6:e21150.
44. Vollmer T, Diekmann J, Johne R, et al. Novel approach for detection of hepatitis E virus infection in German blood donors. *J Clin Microbiol.* 2012;50:2708-2713.
45. Takeda H, Matsubayashi K, Sakata H, et al. A nationwide survey for prevalence of hepatitis E virus antibody in qualified blood donors in Japan. *Vox Sang.* 2010;99:307-313.
46. Beale MA, Tettmar K, Szypulska R, Tedder RS, Ijaz S. Is there evidence of recent hepatitis E virus infection in English and North Welsh blood donors? *Vox Sang.* 2011;100:340-342.
47. Ijaz S, Szypulska R, Tettmar KI, Kitchen A, Tedder RS. Detection of hepatitis E virus RNA in plasma mini-pools from blood donors in England. *Vox Sang.* 2012;102:272.
48. Guo QS, Yan Q, Xiong JH, et al. Prevalence of hepatitis E virus in Chinese blood donors. *J Clin Microbiol.* 2010;48:317-318.
49. Baylis SA, Hanschmann KM, Blümel J, Nubling CM; HEV Collaborative Study Group. Standardization of hepatitis E virus (HEV) nucleic acid amplification technique-based assays: an initial study to evaluate a panel of HEV strains and investigate laboratory performance. *J Clin Microbiol.* 2011;49:1234-1239.
50. Longo MC, Berninger MS, Hartley JL. Use of uracil DNA glycosylase to control carry-over contamination in polymerase chain reactions. *Gene.* 1990;93:125-128.
51. Savva R, McAuley-Hecht K, Brown T, Pearl L. The structural basis of specific base-excision repair by uracil-DNA glycosylase. *Nature.* 1995;373:487-493.
52. Mol CD, Arvai AS, Slupphaug G, et al. Crystal structure and mutational analysis of human uracil-DNA glycosylase: structural basis for specificity and catalysis. *Cell.* 1995;80:869-878.
53. Higuchi R, Dollinger G, Walsh PS, Griffith R. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Biotechnology (NY).* 1992;10:413-417.
54. Heid CA, Stevens J, Livak JK, Williams PM. Real-time quantitative PCR. *Genome Res* 1996;986-994.

9748



- 55. Center for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th ed. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health HHS Publication No. (CDC) 21-1112, revised December 2009.
- 56. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections. Approved Guideline-Third Edition. CLSI Document M29-A3 Villanova, PA: CLSI, 2005.

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Aldo".

DR ALDO A. CHIARELLI
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. de C.V.
DIVISION DIAGNOSTICA
DIRECTOR TECNICO

Handwritten marks at the bottom left, including a large stylized letter 'F' and a vertical line with a hook at the top.

9448




Revisión del documento

Información de revisión del documento	
Doc Rev. 1.0 07/2014	Primera publicación.

07237294001-02ES

Doc Rev. 1.0


RE ANDRA CHIARELLI
 PRODUCTOS EGEM S.A.Q. s.r.l.
 DIVISION LOGISTICA
 DIRECTOR TECNICO



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

CERTIFICADO DE AUTORIZACION DE VENTA
DE PRODUCTOS PARA DIAGNOSTICO DE USO IN VITRO

Expediente nº:1-47-3110-1801/15-4

Se autoriza a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e.I (DIVISIÓN DIAGNÓSTICA) a importar y comercializar los Productos para Diagnóstico de uso "in vitro" denominados 1) Cobas® HEV (CAT Nº: 7001045) / prueba cualitativa de amplificación de ácidos nucleicos *in vitro* para la detección directa de ARN virus de la hepatitis E (genotipos 1-4) para uso en los cobas® 6800/8000 Systems, y 2) Cobas® HEV Control Kit (CAT Nº: 700110)/ pruebas control, en 1) envase *tipo cassette* conteniendo: Reactivo 1 de Máster Mix (MMX-R1: 5.5 ml), Reactivo 2 de Máster Mix para VHE (HEV MMX-R2: 6 ml), Buffer de elución (EB: 13 ml), Control Interno (CI: 13 ml), Solución de Proteinase (PASE: 13 ml), para 96 determinaciones y 2) envase conteniendo: Control positivo para VHE (HEV + C: 16 ml), para 16 determinaciones. Se le asigna la categoría: Venta a laboratorios de Análisis clínicos por hallarse comprendido en las condiciones establecidas en la Ley 16.463, y Resolución M.S. y A.S. Nº 145/98. Lugar de elaboración: Roche Molecular Systems, Inc., 1080 Highway 202 South, Branchburg, NJ 8876 (USA) para Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim (ALEMANIA). Periodo de vida útil: 13 (TRECE) MESES desde la fecha de elaboración, conservados entre 2 y 8°C. En las etiquetas de los envases, anuncios

y Manual de instrucciones deberá constar PRODUCTO PARA DIAGNOSTICO DE USO "IN VITRO" USO PROFESIONAL EXCLUSIVO AUTORIZADO POR LA ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA.

Certificado nº: **008340**

ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA.

Buenos Aires, **11 NOV. 2015**

Firma y sello
Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.