República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-9109-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 8 de Noviembre de 2019

Referencia: 1-47-3110-1297-18-1

VISTO el expediente N° 1-47-3110-1297-18-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Medica y,

CONSIDERANDO:

Que por los presentes actuados la firma WM ARGENTINA S.A. solicita autorización de modificación del registro del Producto para diagnóstico de uso "in vitro" denominado: **1) LIAISON® Anti-HBe, 2) LIAISON® Control Anti-HBe.**

Que lo solicitado se encuadra dentro de los alcances de la Disposición ANMAT N° 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 el Instituto 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 N° 1490/92 y sus modificatorios

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 6198 de los productos para diagnóstico de uso in vitro denominados: **1) LIAISON® Anti-HBe, 2) LIAISON® Control Anti-HBe**, autorizados según Disposición N° 5954/07.

ARTICULO 2º.- Acéptese la modificación solicitada en el uso previsto y la vida útil de los productos autorizados bajo el certificado de la referencia, que en lo sucesivo será: 1) ENSAYO INMUNOLOGICO QUE EMPLEA LA TECNOLOGIA DE QUIMIOLUMINISCENCIA (CLIA), PARA LA DETERMINACION CUALITATIVA DE LOS ANTICUERPOS TOTALES CONTRA EL ANTIGENO E DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B (ANTI-HBe) EN MUESTRAS DE SUERO O PLASMA HUMANO. EL ENSAYO DEBE REALIZARSE EN LA SERIE DE INSTRUMENTOS LIAISON® Analyzer, 2) CONTROLES (NEGATIVO Y POSITIVO) DE HEPATITIS LIAISON® PARA SER USADOS EN EL ENSAYO DE QUIMIOLUMINISCENCIA LIAISON® ANTI-HBe, PARA VERIFICAR LA FIABILIDAD DE LOS ENSAYOS EN LOS INSTRUMENTOS AUTOMATICOS DIFERENTES QUE LIAISON® Y LIAISON® XL y nuevo periodo de vida útil y condiciones de conservación: 1) 18 (DIECIOCHO) meses desde la fecha de elaboración, conservado entre 2 y 8 ºC, 2) No modifica.

ARTICULO 3°.- Autorizase los textos de los proyectos de rótulo/s y de instrucciones de uso que obran en documento N° IF-2019-82939521-APN-DNPM#ANMAT.

ARTICULO 4°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado de Inscripción Nº 6198 cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTÍCULO 5º.- Regístrese. Por el Departamento de Mesa de Entrada, notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición, conjuntamente con rótulos e instrucciones de uso autorizados. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente Nº 1-47-3110-1297-18-1

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.11.08 16:36:04 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.08 16:36:06 -03:00

DiaSorin S.p.A.
Via Crescentino snc - 13040 Saluggia (VC) - Italy
www.diasorin.com
Tel. +39.0161.4871

A.N.M.A.T. FOLIO 32 MESA DE PROD. MED. 0459

Modificaciones: §4;
Supresiones: -

LIAISON® Anti-HBe (REF 310160)

1. FINALIDAD DEL ENSAYO

El ensayo LIAISON® Anti-HBe emplea la tecnología de la quimioluminiscencia (CLIA) en un ensayo inmunológico para la determinación cualitativa de los anticuerpos totales dirigidos contra el antígeno *e* del virus de la hepatitis B (anti-HBe) en muestras de suero o plasma humano.
El ensayo debe realizarse en la serie de instrumentos LIAISON® Analyzer.

2. SUMARIO Y EXPLICACIÓN DEL TEST

La hepatitis es una enfermedad inflamatoria con etiología tanto no infecciosa como infecciosa, bacteriana o viral, que puede causar daños severos al hígado (6).
La hepatitis viral B es endémica en todo el mundo (11, 13, 19). La infección se propaga sobre todo por vía parenteral, por ejemplo mediante transfusiones de sangre o hemoderivados no controlados para la presencia de HBV, o bien por el uso comunitario de agujas entre drogadictos (4, 6, 11, 16). El virus de la hepatitis B (HBV) se encuentra también en prácticamente todos los líquidos biológicos humanos y puede propagarse mediante el contacto oral y el genital (4, 6, 11, 16).
El virus HBV puede ser transmitido también de la madre al hijo por vía perinatal (4).
El período de incubación de la hepatitis viral B es de 90 días en promedio (entre 40 y 180 días). Entre los síntomas más comunes se encuentran el agotamiento, la fiebre, la gastroenteritis y la ictericia (7, 11). La infección por HBV puede causar las siguientes condiciones patológicas: *(a)* hepatitis ictérica; *(b)* hepatitis anictérica subclínica; *(c)* hepatitis fulminante; *(d)* hepatitis crónica activa o persistente (6, 11). Más del 90% de los pacientes adultos con hepatitis B se recupera completamente de la enfermedad aguda, apróximadamente el 1% muere de hepatitis fulminante y aproximadamente el 6-10% se vuelve portador crónico activo o persistente (6, 11, 12).
El virus completo de la hepatitis B (HBV) es un virión de 42 nm de diámetro, que está compuesto por una envoltura externa que contiene el antígeno de superficie de la hepatitis viral B (HBsAg) (10, 17). La envoltura rodea un núcleo que contiene el antígeno del núcleo *(core)* del virus de la hepatitis B (HBcAg) (5, 8, 14). Dentro del núcleo se encuentra el genoma (HBV-DNA). Otro antígeno, el antígeno *e* de la hepatitis B (HBeAg) es una proteína del núcleo viral que se encuentra en el torrente sanguíneo durante la replicación viral activa (6, 18).
Ya que el virus HBV es muy difícil de aislar en un cultivo celular, el diagnóstico de la hepatitis B se ha basado en la detección de los marcadores serológicos (6, 11), que ayuda a determinar la presencia de infección por HBV pasada o presente, la fase aguda o crónica de la enfermedad, la respuesta a la terapia y/o el estado inmunitario del paciente (6, 9).
Durante el curso normal de la hepatitis B aguda se pueden detectar el HBeAg, el HBsAg y el HBV-DNA en el suero de los pacientes durante el período de incubación, antes de que se instaure la enfermedad sintomática (12). Durante la fase clínica de la enfermedad, el HBeAg, el HBsAg y el HBV-DNA alcanzan unos niveles elevados que disminuyen progresivamente (9, 12, 15). El HBeAg normalmente desaparece de la circulación antes que el HBsAg; sin embargo, se puede verificar la situación opuesta en una minoría de casos. Los anticuerpos anti-HBe se detectan en el suero cuando ya no se detecta el HBsAg y pueden persistir durante varios años después de la remisión del paciente de la infección aguda por HBV (12).
Un resultado positivo para anticuerpos anti-HBe tiene diferentes interpretaciones. En los pacientes con hepatitis B aguda un resultado positivo para anti-HBe indica remisión, sobre todo si el HBsAg y el HBeAg ya no se detectan en el suero (12). En los portadores crónicos de HBV un resultado positivo para anti-HBe indica que el virus está inactivo y la infecciosidad es baja (3, 12). En los pacientes con enfermedad hepática crónica por hepatitis B, la seroconversión de positividad para HBeAg a positividad para anti-HBe indica normalmente mejora y remisión de la enfermedad activa. Sin embargo, la infección con una cepa mutante de HBV recientemente encontrada (2) en pacientes originarios de Asia o de la cuenca del Mediterráneo provoca resultados inesperados de los test serológicos. Esta cepa está caracterizada por una mutación en la región *pre-core* del genoma viral, que impide la secreción del HBeAg y por consiguiente su detección, a pesar de que la replicación viral sea activa, los niveles del HBV-DNA sean elevados y esté presente la enfermedad hepática activa. En esta situación se puede observar un resultado positivo para anti-HBe a pesar de que la replicación viral sea activa y la enfermedad hepática esté avanzando (1, 3).

3. PRINCIPIO DEL ENSAYO

El método para la determinación cualitativa de anticuerpos anti-HBe es un ensayo competitivo mediante neutralización, a dos sitios (*sandwich*), basado en el principio de la quimioluminiscencia (CLIA). Anticuerpos monoclonales de ratón dirigidos contra el HBeAg se emplean para recubrir las partículas magnéticas (fase sólida) y están enlazados a un derivado del isoluminol (conjugado anticuerpo-isoluminol). Durante la primera incubación, los anticuerpos anti-HBe presentes en los calibradores, en las muestras o en los controles enlazan una cantidad fija y limitada de HBeAg recombinante y forman así un complejo inmune HBeAg-anti-HBe. Durante la segunda incubación, el anticuerpo conjugado y el anticuerpo en fase sólida compiten con los anticuerpos anti-HBe presentes en la muestra por el antígeno HBeAg recombinante que permite el enlaze entre el conjugado y la fase sólida y, por lo tanto, la formación del *sandwich*. Si todo el antígeno HBeAg añadido es capturado en el complejo inmune HBeAg-anti-HBe durante la primera incubación, el *sandwich* no se forma durante la segunda incubación. Después de la segunda incubación, se elimina el material no enlazado mediante un ciclo de lavado. A continuación, se añaden los reactivos starter que inducen una reacción de quimioluminiscencia. La señal luminosa, y por lo tanto la cantidad de conjugado anticuerpo-isoluminol, se mide con un fotomultiplicador en unidades relativas de luz (RLU, relative light units) e indica en medida inversa la concentración de anticuerpos anti-HBe presente en los calibradores, en las muestras o en los controles.

WM ARGENTINA S.A. MARIA FRETES DIRECTORA TECNICA M.N. 6120
TP 2019-829393-01-APN-DNPM#ANMAT

4. MATERIALES SUMINISTRADOS

Integral de reactivos

Partículas magnéticas (2,3 mL)	SORB	Partículas magnéticas recubiertas con anticuerpo monoclonal de ratón dirigido contra el HBeAg, albúmina sérica bovina, tampón fosfato, < 0,1% azida sódica.
Calibrador 1 (1,2 mL)	CAL 1	Suero bovino fetal que contiene niveles altos de anticuerpos humanos anti-HBe, 0,2% ProClin® 300 y conservantes.
Calibrador 2 (1,2 mL)	CAL 2	Suero/plasma humano que no contiene anticuerpos anti-HBe, 0,2% ProClin® 300, conservantes y un colorante azul inactivo.
Conjugado (8,0 mL)	CONJ	Anticuerpo monoclonal de ratón dirigido contra el HBeAg conjugado con un derivado del isoluminol, suero bovino fetal, tampón fosfato, 0,2% ProClin® 300, conservantes.
HBeAg (8,0 mL)	Ag	HBeAg (obtenido en *E. coli* con la tecnología del DNA recombinante), suero/plasma humano, IgG monoclonal de ratón no específica, tampón TRIS, 0,2% ProClin® 300, conservantes y un colorante rojo inactivo.
Número de ensayos		100

Todos los reactivos se suministran listos para su uso. El orden de los reactivos refleja el orden con el que se han ensamblado los contenedores en el integral de reactivos.

Materiales requeridos, pero no suministrados (relacionados con el sistema)

LIAISON® XL Analyzer	LIAISON® Analyzer
LIAISON® XL Cuvettes (REF X0016). LIAISON® XL Disposable Tips (REF X0015). LIAISON® XL Starter Kit (REF 319200). – LIAISON® Wash/System Liquid (REF 319100). LIAISON® XL Waste Bags (REF X0025). –	LIAISON® Module (REF 319130). – LIAISON® Starter Kit (REF 319102) o LIAISON® XL Starter Kit (REF 319200). LIAISON® Light Check 12 (REF 319150). LIAISON® Wash/System Liquid (REF 319100). LIAISON® Waste Bags (REF 450003). LIAISON® Cleaning Kit (REF 310990).

Otros materiales requeridos

Controles LIAISON® Anti-HBe (negativo y positivo) (REF 310161).

5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Sólo para uso diagnóstico *in vitro*.

Todas las unidades de suero y plasma utilizadas para la fabricación de los componentes de este kit se han analizado y se han encontrado no reactivas para la presencia de HBsAg, anti-HCV, anti-HIV-1 y anti-HIV-2. Sin embargo, visto que ningún método de análisis puede asegurar que los agentes patógenos estén ausentes, todo el material de origen humano se deberá considerar potencialmente infeccioso y manipularlo como tal.

6. NORMAS DE SEGURIDAD

No coma, beba, fume ni se maquille en el laboratorio donde se realiza el ensayo.

No utilice la pipeta con la boca.

Evite el contacto con material potencialmente infectado mediante el uso de vestuario de laboratorio, protectores oculares y guantes desechables. Lávese cuidadosamente las manos al terminar el ensayo.

Evite las salpicaduras y la formación de aerosoles. Las gotas de reactivo biológico deben eliminarse con una solución de hipoclorito sódico que contenga un 0,5% de cloro activo, y los materiales empleados deben tratarse igual que los desechos infectados.

Todas las muestras y los reactivos que contienen materiales biológicos usados en el ensayo deben considerarse posibles transmisores de agentes infecciosos. Los residuos deben manipularse con cuidado y eliminarse de conformidad con el protocolo del laboratorio y las disposiciones legales vigentes en cada país. El material que se vaya a reutilizar tendrá que esterilizarse correctamente de acuerdo con las normas y leyes locales. Compruebe la eficacia del ciclo de esterilización/descontaminación.

No utilice ningún kit o componente después de la fecha de caducidad indicada en la etiqueta.

WM ARGENTINA S.A.
MARIA FRETES
DIRECTORA TECNICA
M.N. 6120

De acuerdo con el Reglamento CE 1272/2008 (CLP), los reactivos peligrosos se han clasificado y etiquetado como sigue:

REACTIVOS:	CAL 1, CAL 2, CONJ, Ag
CLASIFICACIÓN:	Skin sens. 1 H317
PALABRA DE ADVERTENCIA:	Advertencia
SÍMBOLOS/PICTOGRAMAS:	GHS07 Signo de exclamación
INDICACIONES DE PELIGRO:	H317 Puede provocar una reacción alérgica en la piel.
INDICACIONES DE PRECAUCIÓN:	P261 Evitar respirar el polvo/el humo/el gas/la niebla/ los vapores/el aerosol. P280 Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección. P363 Lavar las prendas contaminadas antes de volver a usarlas.
CONTIENE: (solamente sustancias prescritas con arreglo al Artículo 18 del Reglamento CE 1272/2008)	Masa de reacción: 5-cloro-2-metil-4-isotiazolin-3-ona [CE N.º 247-500-7] y 2-metil-2H-isotiazol-3-ona [CE N.º 220-239-6] (en proporción 3:1) (ProClin® 300)

De acuerdo con el Reglamento CE 1272/2008 (CLP), SORB se ha etiquetado como EUH210: Puede solicitarse la ficha de datos de seguridad.

Para obtener más información, consulte las fichas de datos de seguridad que se encuentran disponibles en el sitio www.diasorin.com.

7. PREPARACIÓN DEL INTEGRAL DE REACTIVOS

Observe escrupulosamente las siguientes precauciones importantes para manipular los reactivos:

Resuspensión de las partículas magnéticas

Las partículas magnéticas deben estar completamente resuspendidas antes de colocar el integral en el instrumento. Siga los pasos indicados a continuación para garantizar la suspensión completa de las partículas:
Antes de quitar la protección de los contenedores, gire hacia adelante y hacia atrás la ruedecilla dentada situada por debajo del contenedor de las partículas magnéticas hasta que la suspensión adopte una coloración morena. Agite horizontalmente el integral de reactivos con delicadeza y sumo cuidado para favorecer la suspensión de las partículas magnéticas (evite la formación de espuma). Controle visualmente el fondo del contenedor de las partículas magnéticas para cerciorarse de que no hayan quedado partículas magnéticas sedimentadas. Seque con sumo cuidado la superficie de cada pared para eliminar el líquido residual.
Si es necesario, repita el procedimiento hasta la completa resuspensión de las partículas magnéticas.

Formación de espuma en los reactivos

Para garantizar las mejores prestaciones del integral, se recomienda evitar la formación de espuma en los reactivos. Observe las recomendaciones siguientes para evitarla:
Antes de usar el integral, controle visualmente los reactivos, especialmente los calibradores (situados en la segunda y tercera posición del integral, después del contenedor de las partículas magnéticas) para excluir la presencia de espuma. Si se observa la presencia de espuma después de la resuspensión de las partículas magnéticas, coloque el integral en el instrumento y deje que se disuelva la espuma. El integral está listo para el uso cuando se ha dejado descansar en el instrumento, las partículas magnéticas han sido mantenidas en agitación automática y se ha disuelto la espuma.

Cargar el integral en el área de los reactivos del instrumento

LIAISON® Analyzer

- Coloque el integral de reactivos en el área de los reactivos del instrumento con la etiqueta de los códigos de barras situada a la izquierda y déjelo agitar durante 30 minutos antes del uso. Durante este tiempo las partículas magnéticas serán mantenidas en agitación automáticamente para garantizar una resuspensión completa.
- Hágase referencia al manual operativo del instrumento para cargar las muestras e iniciar el ensayo.

LIAISON® XL Analyzer

- El instrumento LIAISON® XL Analyzer está dotado de un dispositivo magnético interno que favorece la dispersión de las microparticulas antes de colocar un integral de reactivos en el área de los reactivos del instrumento. Hágase referencia al manual operativo del instrumento para los detalles técnicos.
  a. Coloque el integral de reactivos en la ranura especifica.
  b. Deje descansar el integral de reactivos en el dispositivo magnético por al menos 30 segundos (hasta varios minutos). Si es necesario, repita la operación.
- Luego coloque el integral de reactivos en el área de los reactivos del instrumento con la etiqueta situada a la izquierda y déjelo agitar durante 15 minutos antes del uso. Durante este tiempo las partículas magnéticas serán mantenidas en agitación automáticamente para garantizar una resuspensión completa.
- Hágase referencia al manual operativo del instrumento para cargar las muestras e iniciar el ensayo.

8. CONSERVACIÓN Y ESTABILIDAD DEL INTEGRAL DE REACTIVOS

En el momento de su llegada, el integral de reactivos se debe mantener en posición vertical para facilitar la resuspensión de las partículas magnéticas. Si el integral se conserva sellado y se mantiene en posición vertical, los reactivos son estables a 2-8°C hasta la fecha de caducidad. No congele. El integral de reactivos no se debe usar pasada la fecha de caducidad indicada en las etiquetas del kit y del integral. Después de la eliminación de la protección, el integral de reactivos es estable durante ocho semanas si se conserva refrigerado a 2-8°C o bien en el área de los reactivos del instrumento.

WM ARGENTINA S.A.
MARIA FRETES
DIRECTORA TECNICA
M.N. 6129

9. RECOGIDA Y PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS

El ensayo se puede efectuar en muestras de suero o plasma humano. Se pueden utilizar anticoagulantes como el citrato, el EDTA y la heparina. Recoja la sangre mediante punción venosa, déjela coagular y separe el suero del coágulo lo antes posible. Clarifique por filtración o centrifugación antes del ensayo las muestras que presenten material en suspensión, opalescencia, lipemia o residuos eritrocitarios. No use muestras fuertemente hemolizadas o lipémicas, ni muestras que presenten material suspendido o evidente contaminación microbiana. Elimine las eventuales burbujas de aire que pueda haber antes del ensayo. Si el ensayo se lleva a cabo dentro de los siete días sucesivos a la recogida, las muestras se pueden conservar a 2-8°C. En caso contrario, se deben subdividir en alícuotas congeladas a –20°C o a temperaturas inferiores. Si las muestras han sido descongeladas, agítelas con cuidado antes de realizar el ensayo. Cinco muestras de diferente reactividad se han conservado durante siete días a 2-8°C y se han sometido a cinco ciclos de congelación y descongelación. Los resultados no han presentado diferencias significativas. El volumen mínimo de muestra necesario es 240 µL (90 µL de muestra + 150 µL de volumen muerto).

10. CALIBRACIÓN

El ensayo de los calibradores específicos contenidos en el integral de reactivos permite ajustar la curva predefinida memorizada por el fabricante en las unidades relativas de luz (RLU = relative light units) detectadas. Con una solución de los calibradores es posible realizar cuatro calibraciones.

La calibración debe realizarse en triplicado cada vez que se verifique al menos una de las siguientes condiciones:

- Se usa un nuevo lote de integral de reactivos o un nuevo lote de reactivos starter.
- La calibración anterior fue realizada más de cuatro semanas antes.
- El instrumento ha sufrido una intervención de asistencia técnica.
- Los valores de los controles están fuera de los rangos esperados.

LIAISON® Analyzer: Los valores de los calibradores están almacenados en los códigos de barras de la etiqueta del integral.
LIAISON® XL Analyzer: Los valores de los calibradores están almacenados en el Tag para identificación de radiofrecuencia (Radio Frequency IDentification transponder, RFID Tag).

11. PROCEDIMIENTO OPERATIVO

Para obtener unas prestaciones analíticas ideales hay que respetar estrictamente las instrucciones del manual operativo del instrumento.

LIAISON® Analyzer. Cada parámetro de la prueba se identifica mediante el código de barras incluido en la etiqueta del integral de reactivos. Si el instrumento no puede leer el código de barras, el integral no debe utilizarse. No deseche el integral de reactivos; póngase en contacto con el servicio técnico local de DiaSorin para solicitar instrucciones.

LIAISON® XL Analyzer. Cada parámetro de la prueba se identifica mediante la información codificada en la etiqueta de identificación por radiofrecuencia (RFID) del integral de reactivos. Si el instrumento no puede leer la etiqueta, el integral no debe utilizarse. No deseche el integral de reactivos; póngase en contacto con el servicio técnico local de DiaSorin para solicitar instrucciones.

El instrumento realiza las operaciones siguientes:

1. Distribuye calibradores, controles o muestras en el módulo de reacción.
2. Distribuye el HBeAg.
3. Incuba.
4. Distribuye las partículas magnéticas recubiertas en el módulo de reacción.
5. Distribuye el conjugado.
6. Incuba.
7. Lava con el líquido de lavado.
8. Añade los reactivos starter y mide la luz emitida.

12. CONTROL DE CALIDAD

Los controles LIAISON® se deben analizar individualmente para evaluar las prestaciones del test. El control de calidad se debe realizar analizando los controles LIAISON® Anti-HBe
(a) por lo menos una vez por cada día de trabajo,
(b) cuando se usa un nuevo integral de reactivos,
(c) cuando se calibra el kit,
(d) cuando se usa un nuevo lote de reactivos starter,
(e) cuando se determina la adecuación de las prestaciones del integral de reactivos abierto con más de ocho semanas de anterioridad, o según las disposiciones legislativas y las reglamentaciones vigentes en cada país.

Los valores de los controles tienen que estar comprendidos entre los rangos esperados: cada vez que uno o ambos valores estén fuera de los rangos esperados habrá que volver a efectuar la calibración y probar de nuevo los controles. Si los valores experimentales de los controles estén de nuevo fuera de los rangos predefinidos después de la calibración, habrá que repetir el test usando un frasco de control no abierto. Si los valores de los controles estén fuera de los rangos esperados, los resultados de las muestras no deben ser notificados.

Las prestaciones de otros controles se deben evaluar para asegurar su compatibilidad con este test antes del uso. Por lo tanto es indispensable establecer los intervalos de los valores de los materiales usados para el control de calidad.

13. INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

El instrumento calcula automáticamente los niveles de anticuerpos anti-HBe expresados en valor de índice y clasifica los resultados. Hágase referencia al manual operativo del instrumento para una información más detallada.
Los calibradores y los controles pueden dar unos resultados de concentración o de unidades relativas de luz (RLU) distintos en LIAISON® y LIAISON® XL, pero los resultados de los pacientes son equivalentes.

El valor límite que discrimina entre la presencia y la ausencia de anticuerpos anti-HBe tiene un valor de índice 1.
Los resultados de las muestras deben ser interpretados como sigue:
Las muestras con niveles de anticuerpos anti-HBe iguales o por encima de un valor de índice 1,1 se deben clasificar *negativas*.
Las muestras con niveles de anticuerpos anti-HBe entre un valor de índice 0,9 y 1,1 se deben clasificar *dudosas*.
Se recomienda repetir en duplicado el test de las muestras dudosas para confirmar el primer resultado.
Las muestras con niveles de anticuerpos anti-HBe por debajo de un valor de índice 0,9 se deben clasificar *positivas*.

14. LIMITACIONES DEL ENSAYO

Para obtener resultados fiables es necesario atenerse estrictamente a las instrucciones de utilización y poseer una adecuada técnica manual.

La contaminación bacteriana de las muestras o la inactivación mediante calentamiento pueden modificar los resultados del análisis.

Las muestras de los pacientes tratados con anticuerpos monoclonales de ratón para terapia o diagnóstico pueden contener anticuerpos anti-ratón (HAMA, human anti-mouse antibodies). Estas muestras pueden interferir en un ensayo inmunológico basado en el uso de anticuerpos monoclonales y sus resultados se deberán validar con cuidado.

Los resultados del test se muestran de manera cualitativa como positivos o negativos para la presencia de anticuerpos anti-HBe. Sin embargo, el diagnóstico de una enfermedad infecciosa no se debe formular en base al resultado de un solo ensayo, sino que éste se debe validar con otras pruebas clínicas, procedimientos diagnósticos y con la opinión del médico.

Los integrales no deben utilizarse con los dos tipos de instrumentos (LIAISON® y LIAISON® XL). Cuando se ha usado un integral con un tipo de instrumento éste debe continuar a usarse siempre en dicho instrumento hasta que se termine. Por cuestiones de posibilidad de rastreo que derivan de esta declaración, es necesario terminar el seguimiento de los pacientes con el mismo tipo de instrumento (LIAISON® o LIAISON® XL), sin efectuar intercambios ni desplazamientos.

15. PRESTACIONES METODOLÓGICAS DEL KIT

15.1. Especificidad analítica

La especificidad analítica se define como la capacidad que tiene el test para detectar exactamente el analito ante la presencia de factores potencialmente interferentes en la matriz de la muestra (por ejemplo, anticoagulantes, hemolisis, efectos de tratamientos de la muestra) o de reacciones cruzadas con anticuerpos potencialmente interferentes.

Interferencias. Estudios controlados sobre los factores potencialmente interferentes han demostrado que las prestaciones del test no están influenciadas por anticoagulantes (citrato, EDTA, heparina), hemolisis (hasta 1000 mg/dL de hemoglobina), lipemia (hasta 500 mg/dL de triglicéridos), bilirrubinemia (hasta 5 mg/dL de bilirrubina) o por los ciclos de congelación y descongelación de las muestras.

Reacciones cruzadas. Por norma, la presencia de anticuerpos potencialmente interferentes no interfiere en el ensayo. Los anticuerpos estudiados han sido: *(a)* inmunoglobulinas dirigidas contra varios agentes etiológicos – como hCMV, HSV, EBV, virus de la rubeola, HCV, HIV, HTLV-I/II, HAV, *Toxoplasma gondii*, *Treponema pallidum* – *(b)* anticuerpos anti-nucleares (ANA), anticuerpos anti-ratón (HAMA, human anti-mouse antibodies), anticuerpos heterófilos, hipergammaglobulinas y factor reumatoide (inmunoglobulinas anti-Fc).

15.2. Sensibilidad analítica

La sensibilidad analítica se puede expresar también como el límite de detección, es decir la cantidad mínima de analito específico que el test puede detectar con precisión. Ha sido evaluada analizando diluciones en serie de una preparación interna altamente positiva para anticuerpos anti-HBe.

Los resultados indican que el límite de detección es 0,076 U PEI/mL (Suero de Referencia HBe 82 - IgG anti-HBe, Paul-Ehrlich-Institut, Alemania) (intervalo: 0,050-0,120 U PEI/mL).

15.3. Precisión con LIAISON® Analyzer

La repetibilidad y la reproducibilidad del ensayo (es decir las variaciones intra-ensayo e inter-ensayo) han sido determinadas utilizando las muestras de referencia en diferentes concentraciones de analito. La variabilidad observada no ha dado lugar a una clasificación errónea de las muestras.

Repetibilidad	D	C	B	A
Número de determinaciones	21	21	21	21
Media (valor de índice)	0,91	0,51	0,19	0,05
Desviación estándar	0,040	0,018	0,008	0,003
Coeficiente de variación (%)	4,4	3,6	4,4	6,4

Reproducibilidad	D	C	B	A
Número de determinaciones	20	20	20	20
Media (valor de índice)	0,94	0,53	0,20	0,06
Desviación estándar	0,101	0,075	0,022	0,012
Coeficiente de variación (%)	10,7	14,1	11,0	20,4

WM ARGENTINA S.A.
MARIA FRETES
DIRECTORA TECNICA
M.N. 6120

15.4. Precisión con LIAISON® XL Analyzer

La repetibilidad y la reproducibilidad del ensayo (es decir las variaciones intra-ensayo e inter-ensayo) han sido determinadas utilizando las muestras de referencia en diferentes concentraciones de analito. La variabilidad observada no ha dado lugar a una clasificación errónea de las muestras.

Repetibilidad. Para evaluar la repetibilidad se han analizado veinte replicados en la misma sesión analítica.

Repetibilidad	1	2	3	Control positivo
Número de determinaciones	20	20	20	20
Media (valor de índice)	1,91	0,818	0,568	0,558
Desviación estándar	0,10	0,013	0,011	0,014
Coeficiente de variación (%)	5,4	1,6	1,9	2,5
Valor mín.	1,64	0,787	0,543	0,524
Valor máx.	2,01	0,840	0,586	0,579

Reproducibilidad. Para evaluar la reproducibilidad se han analizado veinte replicados en días diferentes (una o dos sesiones analíticas al día).

Reproducibilidad	1	2	3	Control positivo
Número de determinaciones	20	20	20	20
Media (valor de índice)	1,80	0,769	0,559	0,555
Desviación estándar	0,13	0,060	0,032	0,042
Coeficiente de variación (%)	7,4	7,8	5,7	7,6
Valor mín.	1,53	0,666	0,489	0,476
Valor máx.	1,97	0,878	0,614	0,629

15.5. Efecto saturación con altas concentraciones

Cuando se ensayen muestras que contengan unas concentraciones de anticuerpos sumamente elevadas con un método competitivo, se puede excluir que se obtengan resultados erróneos, porque la señal analítica permanece siempre baja (curva a saturación).
La presencia de un efecto saturación ha sido evaluada analizando una muestra positiva para anticuerpos anti-HBe con alto título. Esta muestra ha presentado un valor de índice alrededor de cero, como se espera de las muestras con alto título, indicando que la clasificación de las muestras es correcta.

15.6. Especificidad y sensibilidad diagnósticas

La especificidad y la sensibilidad diagnósticas han sido evaluadas analizando 1824 muestras provenientes de diversas poblaciones (donantes de sangre, sujetos nunca infectados por HBV, mujeres embarazadas, pacientes dializados, sujetos sometidos a trasplante de órgano, sujetos con infección pasada por HBV, sujetos vacunados contra el HBV, pacientes afectados por hepatitis por HBV). Las muestras han sido examinadas con diferentes métodos de comparación y se ha empleado la regla del consenso general y los datos clínicos y serológicos para establecer los resultados esperados. 44 muestras han sido clasificadas dudosas con los métodos de referencia y por lo tanto han sido excluidas del análisis de los resultados.

En la población presumiblemente negativa estudiada 2 muestras han resultado positivas, 5 muestras han resultado dudosas y 1242 muestras han resultado negativas en el primer test - especificidad diagnóstica: 99,44% (intervalo de confianza al 95%: 98,85-99,78%).

En la población presumiblemente negativa estudiada 5 muestras han resultado positivas, 2 muestras han resultado dudosas y 1242 muestras han resultado negativas en el segundo test de las muestras dudosas - especificidad diagnóstica: 99,44% (intervalo de confianza al 95%: 98,85-99,78%).

En la población presumiblemente positiva estudiada 4 muestras han resultado negativas, una muestra ha resultado dudosa y 526 muestras han resultado positivas en el primer test - sensibilidad diagnóstica: 99,25% (intervalo de confianza al 95%: 98,08-99,80%).

WM ARGENTINA S.A
MARIA FRETES
DIRECTORA TECNICA
M.N. 6120

Modificaciones: -
Supresiones: -

LIAISON® Control Anti-HBe (REF 310161)

A.N.M.A.T. FOLIO 326 MESA DE PROD. MED.

1. FINALIDAD DEL ENSAYO

Los controles LIAISON® Anti-HBe (negativo y positivo) deben ser usados en los ensayos de quimioluminiscencia (CLIA) LIAISON® para verificar la fiabilidad de los ensayos. Las prestaciones metodológicas de los controles LIAISON® Anti-HBe no son definidas con otros ensayos o instrumentos automáticos diferentes que LIAISON® y LIAISON® XL.

LIAISON® Analyzer. El certificado de análisis contiene informaciones específicas sobre el lote de los controles, que debe introducirse manualmente en el software del instrumento antes de cargar los frascos de los controles en el instrumento. Hágase referencia al manual operativo del instrumento para una información más detallada.

LIAISON® XL Analyzer. Los códigos de barras del certificado de análisis contienen informaciones específicas sobre el lote de los controles y deben ser leídos por el lector manual de los códigos de barras del LIAISON® XL Analyzer antes de cargar los frascos de los controles en el instrumento. Hágase referencia al manual operativo del instrumento para una información más detallada.

2. MATERIALES SUMINISTRADOS

Control negativo (2 x 4,0 mL)	CONTROL -	Suero/plasma humano que no contiene anticuerpos anti-HBe con tampón TRIS, 0,2% ProClin® 300 y conservantes.
Control positivo (2 x 3,5 mL)	CONTROL +	Suero bovino fetal que contiene niveles altos de anticuerpos humanos anti-HBe, 0,2% ProClin® 300, conservantes y un colorante anaranjado inactivo.

Todos los reactivos se suministran listos para su uso. El intervalo de las concentraciones para cada control está impreso en el certificado de análisis e indica los límites definidos por DiaSorin para los valores de los controles obtenidos con test fiables. Cada laboratorio es responsable de adoptar límites diferentes para cumplir exigencias específicas.

3. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Sólo para uso diagnóstico *in vitro*.
- Los controles no son específicos para lote de kit. Se pueden intercambiar también con lotes diferentes de integral de reactivos.
- Todos los materiales utilizados para la fabricación de los componentes de este kit se han analizado y se han encontrado no reactivos para la presencia de HBsAg, anti-HCV, anti-HIV-1 y anti-HIV-2. Sin embargo, visto que ningún método de análisis puede asegurar que los agentes patógenos estén ausentes, todo el material de origen humano se deberá considerar potencialmente infeccioso y manipularlo como tal.
- Observe las precauciones necesarias para la manipulación de los reactivos de laboratorio.
- Los residuos deben eliminarse de acuerdo con la reglamentación local.

4. NORMAS DE SEGURIDAD

No coma, beba, fume ni se maquille en el laboratorio donde se realiza el ensayo.

No utilice la pipeta con la boca.

Evite el contacto con material potencialmente infectado mediante el uso de vestuario de laboratorio, protectores oculares y guantes desechables. Lávese cuidadosamente las manos al terminar el ensayo.

Evite las salpicaduras y la formación de aerosoles. Las gotas de reactivo biológico deben eliminarse con una solución de hipoclorito sódico que contenga un 0,5% de cloro activo, y los materiales empleados deben tratarse igual que los desechos infectados.

Todas las muestras y los reactivos que contienen materiales biológicos usados en el ensayo deben considerarse posibles transmisores de agentes infecciosos. Los residuos deben manipularse con cuidado y eliminarse de conformidad con el protocolo del laboratorio y las disposiciones legales vigentes en cada país. El material que se vaya a reutilizar tendrá que esterilizarse correctamente de acuerdo con las normas y leyes locales. Compruebe la eficacia del ciclo de esterilización/descontaminación.

No utilice ningún kit o componente después de la fecha de caducidad indicada en la etiqueta.

WM ARGENTINA S. A.
MARIA FRETES
DIRECTORA TECNICA
M.N. 8120

De acuerdo con el Reglamento CE 1272/2008 (CLP), los reactivos peligrosos se han clasificado y etiquetado como sigue:

REACTIVOS:	CONTROL -, CONTROL +
CLASIFICACIÓN:	Skin sens. 1 H317
PALABRA DE ADVERTENCIA:	Advertencia
SÍMBOLOS/PICTOGRAMAS:	GHS07 Signo de exclamación
INDICACIONES DE PELIGRO:	H317 Puede provocar una reacción alérgica en la piel.
INDICACIONES DE PRECAUCIÓN:	P261 Evitar respirar el polvo/el humo/el gas/la niebla/ los vapores/el aerosol. P280 Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección. P363 Lavar las prendas contaminadas antes de volver a usarlas.
CONTIENE: (solamente sustancias prescritas con arreglo al Artículo 18 del Reglamento CE 1272/2008)	Masa de reacción: 5-cloro-2-metil-4-isotiazolin-3-ona [CE N.º 247-500-7] y 2-metil-2H-isotiazol-3-ona [CE N.º 220-239-6] (en proporción 3:1) (ProClin® 300)

Para obtener más información, consulte las fichas de datos de seguridad que se encuentran disponibles en el sitio www.diasorin.com.

5. CONSERVACIÓN Y ESTABILIDAD

En el momento de su llegada, los controles se deben mantener a 2-8°C en posición vertical para evitar el contacto de la solución con la tapa del frasco. No congele. Si los controles se conservan sellados y en posición vertical, ellos son estables a 2-8°C hasta la fecha de caducidad. Después de la apertura, los controles son estables durante cuatro semanas si se conservan refrigerados a 2-8°C entre dos usos sucesivos. Evite la contaminación bacteriana de los controles. Los controles no se deben usar pasada la fecha de caducidad indicada en las etiquetas de los frascos.

6. PREPARACIÓN DE LOS REACTIVOS

- Coloque los frascos de los controles en las gradillas C del instrumento. Con una solución de control es posible realizar por lo menos 20 test.
- El volumen mínimo de control necesario es 490 µL (90 µL de control + 400 µL de volumen muerto).
- En el momento del uso, acondicione los controles a temperatura ambiente (20-25°C) antes de la apertura de los frascos y déjelos en el área de las muestras del instrumento sólo durante el tiempo requerido para realizar el test de control de calidad.
- Después del uso, tape los frascos lo antes posible y manténgalos a 2-8°C en posición vertical.
- Durante la manipulación de los controles, adopte las precauciones necesarias para evitar la contaminación microbiana.

7. MANIPULACIÓN

Hágase referencia al manual operativo del instrumento para la manipulación correcta.

8. VALORES ESPERADOS

Los intervalos de las concentraciones de anticuerpos anti-HBe de los controles están indicados en el certificado de análisis. Estos se han establecido considerando la variabilidad de las sesiones analíticas respecto a la curva predefinida memorizada por el fabricante, a fines de garantizar la precisión de los resultados analíticos y obtener indicaciones sobre la estabilidad y el deterioro de los reactivos. Si los valores experimentales de los controles están repetidamente fuera de los intervalos predefinidos, con mucha probabilidad, el ensayo se ha llevado a cabo de forma incorrecta.

WM ARGENTINA S.A.
MARIA PRETES
DIRECTORA TECNICA
Mat. N° 6120

A.N.M.A.T. FOLIO 213 MESA DE PROD. MED.

REFERENCES

1. F. BONINO, F. ROSINA, M. RIZZETTO et al.
Chronic hepatitis in HBsAg carriers with serum HBV-DNA and anti-HBe.
Gastroenterology, **90** : 1266-1273 (1986)

2. W.F. CARMAN et al.
Mutation preventing formation of HBeAg in patients with chronic HBV infection.
Lancet, **2** : 588-591 (1989).

3. D.S. CHEN, M.Y. LAI, S.C. LEE et al.
Serum HBsAg, HBeAg, anti-HBe, and hepatitis B viral DNA in asymptomatic carriers in Taiwan.
J. Med. Virol., **19** : 87-94 (1986).

4. A.B. CHRISTIE
Infectious Diseases: epidemiology and clinical practice, Churchill Livingstone, London, p. 447-518 (1980).

5. B.J. COHEN, J.E. RICHMOND
Electron microscopy of hepatitis B core antigen synthesized in *E. coli*
Nature, **296** (5858) : 677-679 (1982).

6. M.R. ESCOBAR
Chronic viral hepatitis
In: Clinical Virology Manual, S. Specter, G.J. Lancz eds., Elsevier, New York, p. 329-348 (1986).

7. M.A. FEITELSON
Biology of hepatitis B virus variants
Lab. Invest., **71** (3) : 324 (1994).

8. W.H. GERLICH et al.
Specificity and localization of the hepatitis B virus-associated protein kinase.
J. Virol., **42** (3) : 761-766 (1982).

9. W. GERLICH, R. THOMSSEN
Terminology, structure and laboratory diagnosis of hepatitis viruses.
In: Oxford Textbook of Clinical Hepatology, N. McIntyre et al. eds., Oxford University Press, p. 543-560 (1991).

10. K.H. HEERMANN et al.
Large surface proteins of hepatitis B virus containing the pre-S sequence.
J. Virol., **52** (2) : 396-402 (1984).

11. S.Z. HIRSCHMAN
Hepatitis viruses *and* Viral hepatitis.
In: Infectious Diseases and Medical Microbiology, A.I. Braude, C.E. Davis, J. Fierer eds., 2nd edition, WB Saunders, Philadelphia, p. 557-564; 989-995 (1986).

12. H.S. LEE, G.N. VYAS
Diagnosis of viral hepatitis.
Clin. Lab. Med., **7** : 741-757 (1987).

13. E.E. MAST, H.J. ALTER
Epidemiology of viral hepatitis: an overview.
Sem. in Virol., **4** : 273-283 (1993).

14. D.R. MILICH, A. McLACHLAN
The nucleocapsid of hepatitis B virus is both a T-cell-independent and a T-cell-dependent antigen.
Science, **234** (4782) : 1398-1401 (1986).

15. D. MORADPOUR, J.R. WANDS
Understanding hepatitis B virus infection.
N. E. J. Med., **332** : 1092 (1995).

16. Morbidity and Mortality Weekly Report, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta, Georgia, p. 43-53 (1995).

17. H. NORDER et al.
Comparison of the amino acid sequences of nine different serotypes of hepatitis B surface antigen and genomic classification of the corresponding hepatitis B virus strain.
J. Gen. Virol., **73** : 1201-1208 (1992).

18. H.J. SCHLICHT, J. SALFELD, H. SCHALLER
The duck hepatitis B virus pre-C region encodes a signal sequence which is essential for synthesis and secretion of processed core proteins but not for virus formation.
J. Virol., **61** (12) : 3701-3709 (1987).

19. W. SZMUNESS
Recent advances in the study of the epidemiology of hepatitis B.
Am. J. Pathol., **81** (3) : 629-650 (1975).

Additional References

Viral Hepatitis and Liver Disease
Proceedings of IX Triennial International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease, Rome, Italy, 21-25 April 1996, M. Rizzetto, R.H. Purcell, J.L. Gerin, G. Verme eds., Edizioni Minerva Medica, Turin, Italy (1997).

200/007-845, 03 - 2016-04

WM ARGENTINA S. A.
MARIA FRETES
DIRECTORA TECNICA
M. N. 6120

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-82939521-APN-DNPM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 13 de Septiembre de 2019

Referencia: 3110-1297-18-1

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.13 15:35:16 -03'00'

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.13 15:35:18 -03'00'