



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

DISPOSICIÓN N° 9 2 7 2

BUENOS AIRES 1 7 AGO 2016

VISTO, el expediente n° 1-47-22167/12-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SIEMENS S.A. solicita autorización para la venta a laboratorios de análisis clínicos del Producto para diagnóstico de uso "in Vitro" denominado ENZYGNOST® Anti-HCV 4.0/ ENZIMOINMUNOANÁLISIS PARA LA DETECCIÓN CUALITATIVA DE ANTICUERPOS IgG E IgM ESPECÍFICOS CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC) EN SUERO O PLASMA HUMANOS. EL ENSAYO PUEDE REALIZARSE CON LOS SIGUIENTES PROCESADORES DE ELISA: SISTEMA BEP® III, SISTEMA BEP® 2000 O SISTEMA BEP 2000 ADVANCE® Y LOS SISTEMAS QUADRIGA®, EL TEST TAMBIÉN PUEDE REALIZARSE EN FORMA NO AUTOMÁTICA.

Que a fs. 184 consta el informe técnico producido por el Servicio de Productos para Diagnóstico que establece que el producto reúne 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 establecen la Ley 16.463, Resolución Ministerial N° 145/98 y Disposición A N M A T N° 2674/99.

[Handwritten signature]



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

DISPOSICIÓN N°

9 2 7 2

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y por el Decreto N° 101 de fecha 16 de diciembre de 2015.

Por ello;

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

D I S P O N E:

ARTICULO 1º.- Autorízase la venta a laboratorios de análisis clínicos del Producto para diagnóstico de uso "in Vitro" denominado ENZYGNOST® Anti-HCV 4.0/ ENZIMOINMUNOANÁLISIS PARA LA DETECCIÓN CUALITATIVA DE ANTICUERPOS IgG E IgM ESPECÍFICOS CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC) EN SUERO O PLASMA HUMANOS. EL ENSAYO PUEDE REALIZARSE CON LOS SIGUIENTES PROCESADORES DE ELISA: SISTEMA BEP® III, SISTEMA BEP® 2000 O SISTEMA BEP 2000 ADVANCE® Y LOS SISTEMAS QUADRIGA®, EL TEST TAMBIÉN PUEDE REALIZARSE EN FORMA NO AUTOMÁTICA que será elaborado por SIEMENS HEALTHCARE DIAGNOSTICS PRODUCTS GmbH. Emil-von-Behring-Straße 76. 35041 Marburg. (ALEMANIA) e importado por SIEMENS S.A a expendirse en ENVASES POR 192 O [960] DETERMINACIONES, CONTENIENDO: 2 (DOS) O [10 (DIEZ)] PLACAS DE ENSAYO Anti-HCV 4.0, TAMPÓN PARA MUESTRAS Anti-HCV 4.0 (DILUENT: 1 x 45 ml O [5 x 45 ml]), TAMPÓN PARA CONJUGADO Anti-HCV 4.0 (REAGENT DILUENT: 2 x 12.5 ml O [10 x 12.5 ml]), CONJUGADO Anti-HCV 4.0 (CONJUGATE: 2 x 0.7 ml O [10 x 0.7 ml]), CONTROL NEGATIVO (1 x 1 ml O [3 x 1 ml]) Y CONTROL POSITIVO (1 x 1 ml O [3 x 1 ml]); cuya composición se



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

DISPOSICIÓN Nº **9 2 7 2**

detalla a fojas 51 con un período de vida útil de 9 (NUEVE) meses desde la fecha de elaboración , conservado entre 2 y 8°C.

ARTICULO 2º.- Acéptense los rótulos y manual de instrucciones obrantes a fojas 86 a 94, 130 a 168, desglosándose las fojas 92 a 94 y 134 a 146 debiendo constar en los 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.

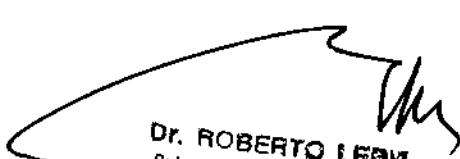
ARTICULO 5º.- Regístrese; gírese a Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos, por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágasele entrega de la copia autenticada de la presente Disposición junto con la copia de los proyectos de rótulos, manual de instrucciones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

Expediente nº: 1-47-22167/12-0.

DISPOSICIÓN Nº:

av.

9 2 7 2


DR. ROBERTO LEDEZMA
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



TRIPPLICADO

9 27 2
17 AGO 2016

SIEMENS

Enzygnost Anti-HCV 4.0

1 x **MTP**

[LOT] 420100

EXP 1999-12-31

Siemens Healthcare
Diagnostica Products GmbH
Marburg, Germany



[IVD]

CE0197

CE 019702V

000003

SIEMENS

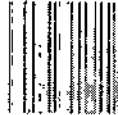
45 mL

**Enzygnost
Anti-HCV 4.0**

[DILUENT]

CE0197 IVD

42020070



Siemens Healthcare
Diagnostica Products GmbH
Marburg, Germany

[LOT]

[Handwritten signature]

Bioq. Ignacio Oscar Fresa
M.N. 18.209
Director Técnico
Siemens S.A.



12.5 mL
REAGENT DILUENT

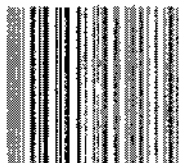
SIEMENS
Enzygnost
Anti-HCV 4.0

12.5 mL
REAGENT DILUENT

9 2 7 2

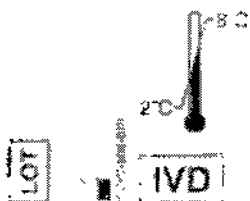
REAGENT DILUENT

42040030



Siemens Healthcare
Diagnostics Products GmbH
Marburg/Germany

OPIL190C0002 (0430)



IVD CE 0197

LOT

SIEMENS

0.7 mL
Enzygnost Anti-HCV 4.0

CONJUGATE

Siemens Healthcare
Diagnostics Products GmbH
Marburg/Germany (SII)



OPIL190C0002V CE 0197 IVD

LOT 420400

1999-12-31
(CCYY-MM-DD)

LOT



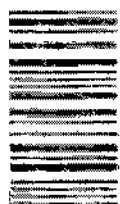
Handwritten mark

Handwritten signature

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

Handwritten signature

9 2 7 2



420500

LOT 420500



1999-12-31
(CCYY-MM-DD)

SIEMENS

1.0 mL

Enzygnost Anti-HCV 4.0

CONTROL -



OPIMI90C0002V

CE0197 IVD



420600

LOT 420600



1999-12-31
(CCYY-MM-DD)

SIEMENS

1.0 mL

Enzygnost Anti-HCV 4.0

CONTROL +



OPIMI90C0002V

CE0197 IVD

E



SIEMENS

SMN 9272

Enzygnost® Anti-HCV 4.0

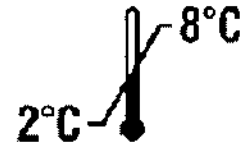
▽ 2 x 96

REF OPIH03

17 AGO 2016

CONTENTS

2 x	MTP	LOT 420100
1 x 45 mL	DILUENT	LOT 420200
2 x 12.5 mL	REAGENT DILUENT	LOT 420300
2 x 0.7 mL	CONJUGATE	LOT 420400
1 x 1.0 mL	CONTROL -	LOT 420500
1 x 1.0 mL	CONTROL +	LOT 420600



CE0197



LOT XXXX



Siemens Healthcare
 Diagnostics Products GmbH
 35041 Marburg/Germany
www.siemens.com/diagnostics

Ver instrucciones de uso

Importado por: SIEMENS S.A. Deposito: Calle 122(ex Gral Roca) 4785/4817, Localidad de Villa Ballester, Partido de San Martin Prov de Buenos Aires. Legajo N° 1074
 Director Técnico: Ignacio Oscar Fresa
 Autorizado por ANMAT

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

SIEMENS

9 2 7 2

SMN 10470829



Enzygnost® Anti-HCV 4.0

10 x 96

REF OPIH05

CONTENTS


10 x	MTP	LOT 420100
5 x 45 mL	DILUENT	LOT 420200
10 x 12.5 mL	REAGENT DILUENT	LOT 420300
10 x 0.7 mL	CONJUGATE	LOT 420400
3 x 1.0 mL	CONTROL -	LOT 420500
3 x 1.0 mL	CONTROL +	LOT 420600



CE0197

**LOT** XXXX

XXXX

 Siemens Healthcare
Diagnostics Products GmbH
35041 Marburg/Germany
www.siemens.com/diagnostics

Ver instrucciones de uso

Importado por: SIEMENS S.A. Deposito: Calle 122(ex Gral Roca) 4785/4817, Localidad de Villa Ballester, Partido de San Martín Prov de Buenos Aires. Legajo N° 1074
Director Técnico: Ignacio Oscar Fresa
Autorizado por ANMAT

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

Enzygnost® Anti-HCV 4.0

La barra de revisión indica una actualización de la versión anterior.

Uso Previsto

Enzimoanálisis para la detección cualitativa de anticuerpos IgG e IgM específicos contra el virus de la hepatitis C (VHC) en suero o plasma humanos. El enzimoanálisis puede realizarse con los siguientes procesadores de ELISA: sistema BEP® II, sistema BEP® 2000 o sistema BEP 2000 Advance® y los sistemas Quadriga®. El test también puede realizarse de forma no automática. El producto está indicado para diagnóstico *in vitro*.

Resumen y Explicación

El VHC es el agente causal de la mayoría de las hepatitis no A, no B (HNANB) transmitidas por la sangre o por hemoderivados¹. La infección se produce principalmente por el uso de drogas intravenosas (al compartir jeringuillas usadas). La transmisión por la sangre o por hemoderivados disminuyó significativamente en los países que poseen normas de alta calidad mediante la introducción de un proceso de cribado obligatorio de las donaciones de sangre y de plasma en los bancos de sangre y también por parte de los fabricantes de productos derivados del plasma (en Alemania, una transmisión por entre 2 y 20 millones de donaciones de sangre)². El VHC puede causar una hepatitis aguda (aproximadamente en el 25 % de los casos), pero en la mayoría de los casos el curso es asintomático. La infección por el VHC se cronifica en el 60 a 80 % de los casos. Una hepatitis C crónica puede evolucionar en el plazo de 20 a 30 años a cirrosis hepática y, posteriormente, a carcinoma hepático. Aproximadamente el 27 % de las cirrosis hepáticas diagnosticadas y el 25 % de los carcinomas hepáticos están causados por una infección por el VHC^{3,4}. La principal causa de trasplante de hígado es una infección crónica por el VHC. Actualmente no se dispone de profilaxis mediante vacunación^{5,6}.

Principios del Procedimiento

Los anticuerpos IgG e IgM específicos contra el VHC presentes en la muestra de ensayo se unen a los antígenos presentes en los pocillos de reacción de la placa de ensayo Anti-HCV 4.0. El conjugado Anti-HCV 4.0 se une a estos anticuerpos específicos. La parte enzimática del conjugado hace que la solución de trabajo del cromógeno adquiera una coloración azul. Esta reacción se detiene al añadir la solución de parada POD, que hace que la mezcla adquiera un color amarillo. La intensidad de color es una medida de la reactividad inmunoquímica de los anticuerpos específicos contra el VHC presentes en la muestra.

Reactivos

Reactivo	Descripción	Conservación	Estabilidad una vez abierto ^a	Estabilidad una vez diluido
Placa de ensayo Anti-HCV 4.0 [MTP] 96 pocillos	placa de microtitulación recubierta con una mezcla antigénica de proteína c33 recombinante (<i>Escherichia coli</i>) para la región NS3 y péptidos sintéticos para la región NS4 del centro del VHC	2-8 °C en la bolsa con desecante	28 días	n.a.
Tampón para muestras Anti-HCV 4.0 [DILUENT] 45 mL u 85 mL	tampón TRIS/HCl con TRITON X-100 ^b	2-8 °C 15-25 °C	28 días 6 x 8 horas ^c	n.a.
Tampón para conjugado Anti-HCV 4.0 [REAGENT DILUENT] 12,5 mL o 75 mL	tampón TRIS/HCl con Tween 20 y seroalbúmina bovina	2-8 °C 15-25 °C	28 días 6 x 8 horas ^c	n.a.

Reactivo	Descripción	Conservación	Estabilidad una vez abierto ^a	Estabilidad una vez diluido
Conjugado Anti-HCV 4.0 [CONJUGATE] 0,7 mL o 3,2 mL	mezcla de conjugado de IgG antihumana/POD (conejo) y conjugado de IgM antihumana/POD (conejo) en tampón de TRIS/HCl, de color azul ^b	2-8 °C 15-25 °C	n.a.	28 días 6 x 8 horas ^c
Control Anti-HCV 4.0 negativo [CONTROL-] 1 mL	suero humano estabilizado negativo para anticuerpos contra el VHC, de color verde ^b	2-8 °C 15-25 °C ≤ -20 °C	28 días 6 x 8 horas ^c 12 semanas	n.a.
Control Anti-HCV 4.0 positivo [CONTROL+] 1 mL	suero humano estabilizado positivo para anticuerpos contra el VHC, de color rojo ^b	2-8 °C 15-25 °C ≤ -20 °C	28 días 6 x 8 horas ^c 12 semanas	n.a.

a No utilizar ningún componente después de la fecha de caducidad.

b Conservante: fenol (≤ 1 g/L).

c Número de ciclos de tiempo de permanencia del producto abierto en el laboratorio (cuando se utilizan en el plazo de 28 días tras la primera apertura y se conservan cerrados a una temperatura de 2-8 °C entre los ciclos).

Todos los componentes del kit del test pueden utilizarse hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta si se conservan sin abrir a una temperatura de 2 a 8 °C.

En la tabla 1 se presenta información sobre la estabilidad de los reactivos en el instrumento en los distintos sistemas.

Advertencias y Medidas de Seguridad

- Para diagnóstico *in vitro*.
- El test fue desarrollado para el análisis de muestras individuales, no de muestras mezcladas (en pool).
- ¡PRECAUCIÓN! POSIBLE PELIGRO BIOLÓGICO**
Cada donante o unidad de donación, ha sido analizada para detectar la presencia del virus de inmunodeficiencia humana 1 y 2 (VIH), virus de la hepatitis B (VHB) y, con la excepción del control Anti-HCV 4.0 positivo, virus de la hepatitis C (VHC), utilizando las técnicas aprobadas por la directiva de diagnósticos *in-vitro* de la UE o FDA. Para la elaboración del producto se han utilizado únicamente las donaciones con resultados negativos. Como no hay ninguna prueba que ofrezca la completa seguridad de ausencia de agentes infecciosos, todos los productos obtenidos a partir de material de origen humano, deben ser manipulados con las debidas precauciones.
- Precaución: Este producto contiene material de origen animal y debe manipularse como posible portador o transmisor de enfermedades.
- Se aconseja utilizar guantes de seguridad durante todo el desarrollo del test. Siga las recomendaciones del fabricante sobre la compatibilidad entre los guantes y los materiales expuestos.
- El tampón/sustrato TMB, la solución de trabajo del cromógeno y la solución de parada POD no deben entrar en contacto con iones de metales pesados ni con sustancias oxidantes (no utilice pipetas con partes metálicas que entren en contacto directo con el líquido). La reacción del sustrato no debe realizarse en la proximidad de desinfectantes que contengan hipoclorito. Si la solución de trabajo del cromógeno ha adquirido espontáneamente una coloración azul antes de transferirla a la placa de ensayo, significa que la solución está contaminada; en ese caso, deberá prepararse una solución nueva en un recipiente limpio. Debe evitarse el contacto de la piel con las soluciones anteriormente mencionadas.
- Deseche los materiales peligrosos o que presenten contaminación biológica conforme al protocolo de su centro. Deseche todos los materiales de manera segura y aceptable y de conformidad con todos los requisitos gubernamentales. Se recomienda esterilizar en autoclave los materiales infecciosos sólidos durante al menos 1 hora a 121 °C. Todos los líquidos aspirados deben recogerse en dos recipientes conectados en serie que contengan un desinfectante apropiado para desactivar los patógenos humanos. Deben observarse la concentración y el tiempo de acción especificados por el fabricante.
- Pueden consultarse las hojas de datos de seguridad (MSDS/SDS) en www.siemens.com/diagnostics

2012-05

42/61

OPIHG03C0504(1281)

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

9 2 7 1 2



Preparación de Reactivos

Antes de empezar el test, todos los reactivos y las muestras de ensayo tienen que estar a una temperatura de 15 a 25 °C. Durante esta etapa no deberán retirarse las placas de ensayo del envase que las contiene. Si es necesario mezclar los reactivos o las soluciones de trabajo de reactivos, deberá evitarse que se forme espuma.

Si se procesa una serie amplia de muestras en el sistema BEP® III, se recomienda utilizar el kit 10 x 96 (Q) para evitar un cambio frecuente de jeringas.

Placa de ensayo Anti-HCV 4.0: antes de iniciar el test, las tiras no necesarias deben retirarse y guardarse en la bolsa de polietileno suministrada para su uso posterior.

Tampón para muestras Anti-HCV 4.0: listo para usar.

Tampón para conjugado Anti-HCV 4.0: listo para usar.

Conjugado Anti-HCV 4.0: para obtener la solución de trabajo de conjugado, diluir el conjugado Anti-HCV 4.0 a 1+25 con tampón para conjugado Anti-HCV 4.0; por ejemplo, para una placa de ensayo, añadir 0,5 mL de conjugado Anti-HCV 4.0 a un vial que contenga 12,5 mL de tampón para conjugado Anti-HCV 4.0. Agitar la solución suavemente para mezclarla. Asimismo, si se utiliza el kit 10 x 96 (Q), añadir 3 mL de conjugado Anti-HCV 4.0 a un frasco que contenga 75 mL de tampón para conjugado Anti-HCV 4.0 para siete placas de ensayo. Esta etapa debe documentarse marcando la casilla de verificación de la etiqueta. Mezclar bien la solución, por ejemplo, invirtiendo de forma repetida el frasco.

Control Anti-HCV 4.0 negativo: listo para usar.

Control Anti-HCV 4.0 positivo: listo para usar.

Extracción y manipulación de muestras

Extracción de la muestra

Son muestras adecuadas aquellas muestras individuales (suero humano o plasma con CPDA/EDTA/heparina/citrato) obtenidas con técnicas de laboratorio normalizadas.

Almacenamiento de la muestra

Las muestras deben conservarse durante un máximo de 8 días a una temperatura de 2 a 8 °C. Para periodos de almacenamiento más largos, las muestras deben congelarse.

Procedimiento

Materiales suministrados

REF	Contenido			Componente
	2 x 96	10 x 96	10 x 96 (Q)	
OPIH	2	10	10	MTP
	1 x 45 mL	5 x 45 mL	3 x 85 mL	DILUENT
	2 x 12,5 mL	10 x 12,5 mL	2 x 75 mL	REAGENT DILUENT
	2 x 0,7 mL	10 x 0,7 mL	2 x 3,2 mL	CONJUGATE
	1 x 1 mL	3 x 1 mL	3 x 1 mL	CONTROL -
	1 x 1 mL	3 x 1 mL	3 x 1 mL	CONTROL +
1	1	1	bolsa de polietileno	

La placa de ensayo, el conjugado, el tampón para conjugado, el tampón para muestras, el control Anti-HCV 4.0 positivo y el control Anti-HCV 4.0 negativo deben utilizarse en la combinación dada de números de lote de 6 cifras impresos en el envase e indicados en la tabla adjunta de valores de códigos de barras.

OPIHG03C0504(1281)

43/61

2012-05

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

Materiales necesarios pero no suministrados

Elemento	Descripción
Reactivos adicionales para Enzygnost®/TMB, [REF] OUVF	Tampón/sustrato TMB Cromógeno TMB Solución de parada POD Solución de lavado POD Láminas adhesivas Botella vacía para la solución de trabajo del cromógeno Si desea obtener más información sobre el tamaño del kit y los componentes, consulte las instrucciones de uso correspondientes.
Sistema BEP® III	Para la realización y la valoración automáticas del test tras la transferencia manual de las muestras y los controles.
Sistema BEP® 2000 / BEP 2000 Advance®	Para la realización y la valoración completamente automáticas del test.
Sistemas Quadriga®	Para la realización y la valoración completamente automáticas del test en combinación con BEP® III.
Pipetas	Pipetas de émbolo con volúmenes fijos o variables, o pipetas monocanal o multicanal con volúmenes ajustables.

Para la realización no automática del test se necesitan además los siguientes elementos:

Elemento	Descripción
Estufa de incubación	Estufa de incubación (37 ± 1 °C) con distribución homogénea del calor o un método de incubación similar
Equipo de lavado	Instrumento de lavado para placas de microtitulación
Fotómetro	Fotómetro apropiado para placas de microtitulación, longitud de onda de medición de 450 nm, longitud de onda de referencia de 650 nm (entre 615 nm y 690 nm, según proceda). Para las determinaciones de la función SURE, también se requiere una longitud de onda de 405 nm.

Todos los instrumentos utilizados en el test deben haber sido homologados.

Procedimiento

Procedimiento no automático del test

- Preparación de los reactivos:** véase el apartado "Reactivos".
- Esquema del análisis:** el número necesario de pocillos de la placa de ensayo viene determinado por el número de muestras de ensayo más el número de determinaciones ($n = 5$) para los controles Anti-HCV 4.0 positivo y negativo.
- Tampón de pretransferencia:** transferir 200 μ L de tampón para muestras Anti-HCV 4.0 a cada pocillo necesario de la placa de ensayo.
- Transferencia de las muestras:** transferir 25 μ L de control Anti-HCV 4.0 negativo a cada uno de los primeros pocillos (A1-C1), 25 μ L de control Anti-HCV 4.0 positivo al siguiente pocillo (D1) y 25 μ L de muestra sin diluir a cada uno de los pocillos siguientes. Al final de la serie de la placa de ensayo correspondiente, rellenar el último pocillo con 25 μ L de control Anti-HCV 4.0 positivo.
Esquema de pipeteado alternativo: transferir 25 μ L de control Anti-HCV 4.0 negativo a cada uno de los tres primeros pocillos (A1-C1), 25 μ L de control Anti-HCV 4.0 positivo a cada uno de los dos siguientes pocillos (D1-E1) y 25 μ L de muestra sin diluir a cada uno de los pocillos siguientes.

Importante:

- ¡No mezclar el contenido de los pocillos!
- No se puede pipetear primero el control Anti-HCV 4.0 positivo en los pocillos correspondientes al principio y al final de la serie de muestras y luego poner las muestras intermedias. Cada muestra debe pipetearse con su propia punta de pipeta. Las etapas de pipeteado no deben durar más de 30 minutos por placa de ensayo. Una vez finalizadas las etapas de pipeteado, sellar la placa de ensayo con una lámina adhesiva y colocarla inmediatamente en la estufa de incubación.

Pipeteado del control (opcional):

Puede comprobar fácilmente el correcto pipeteado de los controles y de las muestras de forma visual (control Anti-HCV 4.0 negativo [verde], control Anti-HCV 4.0 positivo [rojo], pocillos de muestra y vacíos [transparentes]) o cualitativamente mediante determinación fotométrica a 405 nm frente a 650 nm (la denominada función SURE). Se presenta información detallada en el documento "sistema BEP® III/ sistema BEP® 2000/ sistema BEP 2000 Advance® SURE Specifications".

5. **Incubación de las muestras:** incubar durante 30 ± 2 minutos a una temperatura de 37 ± 1 °C y, a continuación, realizar inmediatamente la etapa de lavado.
6. **Lavado:** retirar la lámina adhesiva y aspirar todos los pocillos. Rellenar cada pocillo con 0,3 mL de solución de lavado POD diluida, aspirar la placa y repetir tres veces el ciclo de lavado. Al finalizar los ciclos de lavado, realizar inmediatamente la siguiente etapa de transferencia de los reactivos (de lo contrario, los pocillos podrían secarse).
7. **Transferencia del conjugado:** pipetear 100 µL de solución de trabajo del conjugado en cada pocillo. A continuación, sellar la placa de ensayo con una lámina adhesiva nueva y colocarla inmediatamente en la estufa de incubación.
8. **Incubación del conjugado:** incubar durante 30 ± 2 minutos a una temperatura de 37 ± 1 °C y, a continuación, realizar inmediatamente la etapa de lavado.
9. **Lavado:** según se describe en el punto 6.
10. **Transferencia del sustrato:** pipetear 75 µL de la solución de trabajo del cromógeno en cada pocillo; a continuación, sellar la placa de microtitulación con una lámina adhesiva nueva.
11. **Incubación del sustrato:** inmediatamente después de la etapa de transferencia del sustrato, incubarlo a una temperatura de 18 a 25 °C durante 30 ± 2 minutos, protegido de la luz.
12. **Reacción de parada:** retirar la lámina adhesiva. Añadir 75 µL de solución de parada POD a cada pocillo, respetando el mismo ritmo empleado en la transferencia del sustrato.
13. **Medición:** leer la placa de ensayo a 450 nm en el plazo de una hora. La longitud de onda de referencia recomendada es 650 nm (o, cuando proceda, longitudes de onda entre 615 y 690 nm).

Procedimiento para el sistema BEP® III

Si se utiliza el BEP® III, las placas de ensayo deben prepararse hasta la etapa de transferencia de las muestras (puntos del 1 al 4 del apartado "Procedimiento no automático del test"). Inmediatamente después, colocar las placas del ensayo sin cubrir, es decir, sin la lámina adhesiva, en el BEP® III. El instrumento realizará todas las etapas de procesamiento subsiguientes de forma completamente automática (véase el manual de funcionamiento del BEP® III).

Los valores de los tiempos de incubación indicados en el programa informático del BEP® III pueden diferir de los indicados en el apartado "Procedimiento no automático del test" debido a razones técnicas (velocidad del aparato), pero han sido homologados para Enzygnost® en el BEP® III.

Procedimiento para sistemas completamente automáticos (BEP® 2000 y Quadriga®)

El analizador transfiere las muestras y realiza las siguientes etapas del test de forma completamente automática (véase el manual de funcionamiento correspondiente).

El procesamiento de las muestras con el BEP® 2000 y con el sistemas Quadriga® puede diferir de la información presentada en el apartado "Procedimiento no automatizado del test", pero ha sido homologado para Enzygnost® en el sistema correspondiente.

Control de Calidad Interno

Para que pueda valorarse el test deben cumplirse los siguientes criterios:

1. Control Anti-HCV 4.0 negativo: $-0,010 \leq A \leq 0,150$
2. Control Anti-HCV 4.0 positivo: $0,700 \leq A \leq 3,000$

Si uno de los tres valores de absorbancia del control Anti-HCV 4.0 negativo se encuentra fuera de las especificaciones, puede ignorarse este valor.

Los dos valores de absorbancia del control Anti-HCV 4.0 positivo deben cumplir las especificaciones respectivas.

Si estas condiciones no se cumplen, no se podrá valorar el test. En este caso, el programa informático del BEP® III, del BEP® 2000 y del Quadriga® avisará de que el resultado del test no es válido. Las mediciones deben repetirse después de investigar la causa.

Resultados

Las valoraciones se realizan de forma automática con el BEP® III, el BEP® 2000 y el sistemas Quadriga®. Consulte el manual de funcionamiento correspondiente. Deben tenerse en cuenta los siguientes apartados cuando se realicen mediciones sin ayuda del programa informático.

Valoración utilizando el límite

Para calcular el límite, utilice la media de los valores válidos de absorbancia del control Anti-HCV 4.0 negativo y añada un valor de 0,320:

$$\bar{A}_{neg} + 0,320 = \text{límite}$$

De acuerdo con los criterios del test, las muestras se clasifican de la siguiente manera:

Anti-HCV **negativo** $A < \text{límite}$

Anti-HCV **reactivo** $A \geq \text{límite}$

Valoración utilizando el cociente

Los resultados del test también pueden interpretarse calculando el cociente entre $A_{muestra}$ y el límite:

$$\text{cociente} = \frac{A_{muestra}}{\text{límite}}$$

El cociente es calculado de forma automática por el BEP® III, el BEP® 2000 y el sistemas Quadriga®. Este método permite normalizar y comparar entre sí los resultados de diferentes series analíticas.

De acuerdo con los criterios del test, las muestras se clasifican de la siguiente manera:

Anti-HCV **negativo** Cociente < 1,0

Anti-HCV **reactivo** Cociente $\geq 1,0$

Evaluación de los resultados

Las muestras de ensayo que sean reactivas (absorbancia \geq límite, cociente ≥ 1) deben analizarse de nuevo por duplicado. Se considera que una muestra es repetidamente reactiva si al menos una medición repetida tiene un valor de absorbancia \geq límite, con un cociente $\geq 1,0$.

Si el valor de absorbancia de las dos mediciones repetidas es $<$ límite con un cociente $< 1,0$, la muestra se considera negativa para anticuerpos contra el VHC conforme a los criterios del test.

Según los conocimientos actuales, un resultado positivo no puede determinar con certeza la presencia de VHC infeccioso en la sangre y un resultado negativo no puede descartar con certeza la presencia de VHC. Por consiguiente, todas las muestras reactivas deben confirmarse con un método de confirmación validado.

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

Limitaciones

1. Los anticoagulantes (citrato, CPDA, EDTA y heparina) no interfieren en los resultados del test.
2. No se ha observado una interferencia en el test al analizar muestras ictericas (hasta 30 mg/L de bilirrubina), muestras hemolíticas (hasta 18,5 g/L de hemoglobina), muestras que contenían factores reumatoídes (hasta 1800 UI/mL) y muestras lipémicas (hasta 8 g/L de triglicéridos).
3. Se analizaron muestras de mujeres embarazadas y muestras que contenían las siguientes sustancias potencialmente interferentes: ANA, HBsAg y anticuerpos contra el VHA, VHB, VIH, CMV, VEB, virus TBE y virus del dengue. No se han observado interferencias en los resultados del test con estas muestras.
4. Los anticuerpos contra *E. coli* no interfieren en el resultado del test.
5. No se ha observado ninguna interferencia con muestras calentadas (30 minutos, 56 °C).
6. No deben utilizarse sueros que no estén completamente coagulados ni muestras contaminadas microbiológicamente. En caso de que la muestra contenga partículas (p. ej., coágulos de fibrina, eritrocitos), esta deberá ser retirada antes de empezar el test.
7. Si se utilizan muestras descongeladas, hay que garantizar una homogeneización adecuada del material.
8. En muestras altamente reactivas puede producirse la precipitación del colorante durante la reacción de parada. Esto no interfiere en la evaluación fotométrica.
9. Los sueros de control se han preparado utilizando sueros humanos naturales. Por tanto, puede aparecer turbidez, pero esta no influirá en los resultados del test.
10. Este producto no está indicado para utilizarse con muestras obtenidas post mórtem.
11. Siemens Healthcare Diagnostics ha validado el uso de los reactivos en varios analizadores para optimizar el rendimiento del producto y cumplir con las especificaciones del mismo. Las modificaciones definidas por el usuario no están garantizadas por Siemens dado que pueden afectar al rendimiento del sistema y a los resultados del ensayo. Es responsabilidad del usuario validar las modificaciones realizadas a estas instrucciones o el uso de los reactivos en analizadores distintos a los incluidos en las hojas de aplicaciones de Siemens o en estas instrucciones de uso.

0 2 7 2



Características del test

Especificidad

Para determinar la especificidad, se analizaron 17.701 sueros negativos para anticuerpos contra el VHC en 4 centros de evaluación y se obtuvo una especificidad del 99,92 % en el análisis inicial y del 99,94 % tras la repetición del análisis. Para determinar la especificidad en el plasma, se analizaron 2886 plasmas con EDTA en dos centros y se obtuvo una especificidad del 99,83 % en el análisis inicial y del 99,90 % tras la repetición del análisis.

Los resultados de los estudios de especificidad se resumen en la tabla siguiente.

Centro	Material a investigar	Número de muestras	Muestras reactivas en el análisis inicial (especificidad en %)	Muestras reactivas en el análisis repetido (especificidad en %)
A	Donantes de sangre	suero	5043	99,92
	Personas hospitalizadas	suero	259	100
B	Donantes de sangre	suero	5053	99,88
C	Donantes de sangre	suero	5180	99,96
D	Donantes de sangre	suero	2166	99,91
A+D	Donantes de sangre	plasma con EDTA	2886	99,83

En relación con la población de muestras, el procedimiento del test y otros factores, pueden obtenerse valores diferentes que, no obstante, deberán ser conformes con las especificaciones técnicas comunes (CTS, Common Technical Specifications).

Sensibilidad

La sensibilidad diagnóstica se determinó utilizando 808 muestras positivas para anticuerpos contra el VHC. Todas las muestras fueron reactivas en el test.

La reactividad del test con muestras con seroconversión se investigó utilizando 42 paneles de seroconversión. Se observó que Enzygnost® Anti-HCV 4.0 muestra una sensibilidad para la detección de seroconversiones similar o superior a la de tests similares. No obstante, no puede descartarse que la detección falle en muestras individuales si el test se utiliza a gran escala.

Los resultados de los estudios de sensibilidad se resumen en la tabla siguiente.

Población de muestras	Número de muestras	Muestras reactivas
Infección aguda	25	25
Coinfección por el VH	25	25
Infección crónica	216	216
Genotipo 1	134	134
Genotipo 2	41	41
Genotipo 3	56	56
Genotipo 4	58	58
Genotipo 5	20	20
Genotipo 6	14	14
Estado positivo sin genotipo conocido	219	219
Total	808	808

Precisión

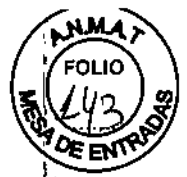
Se analizaron 4 muestras de ensayo con diferentes reactividades específicas para anticuerpos contra el VHC para determinar la repetibilidad y los coeficientes de variación (CV) intradispositivo (réplicas de 8 veces en 5 series analíticas). El cálculo se realizó utilizando el análisis de la varianza.

A continuación se resumen algunos resultados de ejemplo obtenidos en estudios con el sistema BEP® III.

OPIHG03C0504(1281) 47/61 2012-05

Bjod. Igracio Oscar Fresa
M.N. 10.209
Director Técnico
Siemens S.A.

9 2 7 2



Muestra	Estado	Absorbancia media (A)	Repetibilidad CV (%)	Intradispositivo CV (%)
A	positivo	0,503	3,1	7,4
B	positivo	0,861	4,2	5,0
C	positivo	1,260	3,4	4,7
D	positivo	1,515	4,3	4,6

Nota

Los valores indicados para las características específicas de rendimiento del ensayo representan resultados típicos y no deben considerarse especificaciones para Enzygnost® Anti-HCV 4.0.

Enzygnost®, BEP®, Quadriga® y BEP 2000 Advance® son marcas comerciales de Siemens Healthcare Diagnostics.

TRITON es una marca comercial de Merck.



Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH
Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg/Germany
www.siemens.com/diagnostics

CE 0197

2012-05

48/61

OPIHG03C0504(1281)

Bioq. Ignacio Oscar Fresa
M.N. 70.209
Director Técnico
Siemens S.A.



9 2 7 2

Tabla 1 Estabilidad en el instrumento

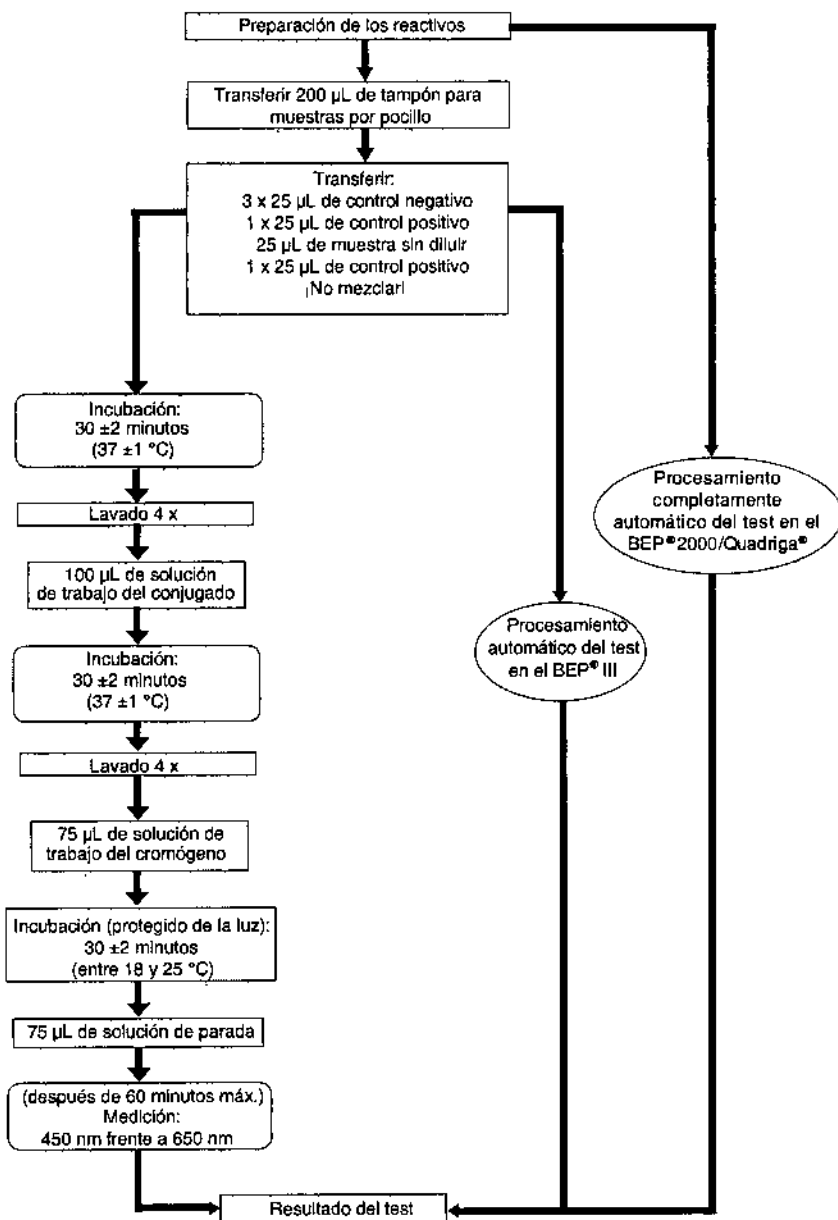
Material/reactivo	Sistema	Estabilidad ^d
Tampón para muestras Anti-HCV 4.0	BEP® 2000, Quadriga®	6 x 8 horas ^e
Solución de trabajo del conjugado	BEP® 2000	24 horas o 6 x 8 horas ^e
	BEP® III, Quadriga®	6 x 8 horas ^e
Control Anti-HCV 4.0 negativo	BEP® 2000, Quadriga®	6 x 8 horas ^e
Control Anti-HCV 4.0 positivo	BEP® 2000, Quadriga®	6 x 8 horas ^e

- ^d No utilizar ningún componente después de la fecha de caducidad.
- ^e Número de ciclos de tiempo de permanencia del producto abierto en los sistemas (cuando se utilizan en el plazo de 28 días tras la primera apertura y se conservan cerrados a una temperatura de 2-8 °C entre los ciclos).

E

Biod. Ignacio Oscar Fresca
M.N. 40.209
Director Técnico
Siemens S.A.

Tabla 2 Procedimiento del test





27/2

References / Literatur / Références / Riferimenti / Referencias / Referências

1. Urdea MS, Wuestehube U, Laurenson PM, Wilber JC. Hepatitis C - diagnosis and monitoring. Clin Chem 1997;43:1507-11.
2. Offergeld R, Faensen D, Ritter S, Hamouda O. Human immunodeficiency virus, hepatitis C and hepatitis B infections among blood donors in Germany 2000-2002: risk of virus transmission and the impact of nucleic acid amplification testing. Euro Surveill 2005;10:8-11.
3. Alter MJ. Prevention of spread of Hepatitis C. Hepatology 2002;36:93-8.
4. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. World J Gastroenterol 2007;13:2436-41
5. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: An update. AASLD Practice Guidelines. Hepatology 2009;49:1335-74.
6. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. J Hepatol 2011;55:245-64.

Symbols Key / Symbolschlüssel / Explication des Symboles / Interpretazione simboli / Clave de los Símbolos / Chave dos Símbolos

- 2** Do not reuse / Nicht zur Wiederverwendung / Ne pas réutiliser / Non riutilizzare / No reutilizar / Não reutilizar
- Use By / Verwendbar bis / Utiliser jusque / Utilizzare entro / Fecha de caducidad / Prazo de validade**
- LOT** Batch Code / Chargenbezeichnung / Code du lot / Codice de lotto / Código de lote / Código do lote
- REF** Catalogue Number / Bestellnummer / Référence du catalogue / Número de catálogo / Referência de catálogo
- Caution, consult accompanying documents / Achtung, Begleitdokumente beachten / Attention voir notice d'instructions / Attenzione, vedere le istruzioni per uso / Atención, ver instrucciones de uso / Atenção, consulte a documentação incluída
- Manufacturer / Hersteller / Fabricant / Fabricante / Fabricante
- EC REP** Authorized Representative in the European Community / Bevollmächtigter in der Europäischen Gemeinschaft / Mandataire dans la Communauté européenne / Mandatario nella Comunità Europea / Representante autorizado en la Comunidad Europea / Representante autorizado na Comunidade Europeia
- Contains sufficient for <n> tests / Inhalt ausreichend für <n> Tests / Contenu suffisant pour "n" tests / Contenuto sufficiente per "n" saggi / Contenido suficiente para <n> ensayos / Conteúdo suficiente para "n" ensaios
- IVD** In Vitro Diagnostic Medical Device / In Vitro Diagnostikum / Dispositif médical de diagnostic in vitro / Dispositivo medico-diagnostico in vitro / Producto sanitario para diagnóstico in vitro / Dispositivo médico para diagnóstico in vitro
- Temperature Limitation / Temperaturbegrenzung / Limites de température / Limiti di temperatura / Limite de temperatura / Limites de temperatura
- Consult Instructions for Use / Gebrauchsanweisung beachten / Consulter les instructions d'utilisation / Consultare le istruzioni per l'uso / Consultar las instrucciones de uso / Consultar as instruções de utilização
- Non-sterile / Nicht sterili / Non sterili / Non sterili / Não estéril / Não estéril
- CE** CE Mark / CE Zeichen / Marquage CE / Marchio CE / Marca CE
- CONTENTS** Contents / Inhalt / Contenu / Contenuto / Contenido / Conteúdo
- Reconstitution Volume / Rekonstitutionsvolumen / Volume de reconstitution / Volume di ricostituzione / Volumen de reconstitución / Volume de reconstituição
- LEVEL** Level / Konzentration / Niveau / Límite / Nive / Nive

2011-11_EDF.SP

© 2011 Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH.

All rights reserved.

OPIHG03C0504(1281)

61/61

2012-05

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



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:1-47-22167/12-0

Se autoriza a la firma SIEMENS S.A. a importar y comercializar el Producto para Diagnóstico de uso "in vitro" denominado ENZYGNOST® Anti-HCV 4.0/ ENZIMOINMUNOANÁLISIS PARA LA DETECCIÓN CUALITATIVA DE ANTICUERPOS IgG E IgM ESPECÍFICOS CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC) EN SUERO O PLASMA HUMANOS. EL ENSAYO PUEDE REALIZARSE CON LOS SIGUIENTES PROCESADORES DE ELISA: SISTEMA BEP® III, SISTEMA BEP® 2000 O SISTEMA BEP 2000 ADVANCE® Y LOS SISTEMAS QUADRIGA®, EL TEST TAMBIÉN PUEDE REALIZARSE EN FORMA NO AUTOMÁTICA, en ENVASES POR 192 O [960] DETERMINACIONES, CONTENIENDO: 2 (DOS) O [10 (DIEZ)] PLACAS DE ENSAYO Anti-HCV 4.0, TAMPÓN PARA MUESTRAS Anti-HCV 4.0 (DILUENT: 1 x 45 ml O [5 x 45 ml]), TAMPÓN PARA CONJUGADO Anti-HCV 4.0 (REAGENT DILUENT: 2 x 12.5 ml O [10 x 12.5 ml]), CONJUGADO Anti-HCV 4.0 (CONJUGATE: 2 x 0.7 ml O [10 x 0.7 ml]), CONTROL NEGATIVO (1 x 1 ml O [3 x 1 ml]) Y CONTROL POSITIVO (1 x 1 ml O [3 x 1 ml]). 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: SIEMENS HEALTHCARE DIAGNOSTICS PRODUCTS GmbH. Emil-von-Behring-Straße 76. 35041 Marburg. (ALEMANIA). Periodo de vida útil: 9 (NUEVE) meses desde la fecha de elaboración conservados entre 2 y 8 °C. En las etiquetas de los envases,

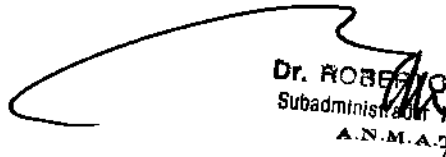
[Handwritten signature]

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: **008469**

ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA.

Buenos Aires, **07 AGO 2016**


Dr. ROBERTO LEDESMA
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.P.

Firma y sello