



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número: DI-2021-7194-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 20 de Septiembre de 2021

Referencia: 1-0047-2000-000405-20-3

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000405-20-3 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA; y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial ARCUTIB y nombre/s genérico/s BARICITINIB, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A. .

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION04.PDF / 0 - 16/07/2021 16:13:42, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION05.PDF / 0 - 16/07/2021 16:13:42, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF - 19/08/2020 10:38:15, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF - 19/08/2020 10:38:15, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION04.PDF / 0 - 14/01/2021 16:05:02, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION05.PDF / 0 - 14/01/2021 16:05:02.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION04.PDF / 0 - 16/07/2021 16:13:42 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION05.PDF / 0 - 26/07/2021 14:32:56 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.


ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscribase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000405-20-3

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2021.09.20 12:39:57 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

 <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	ARCUTIB 2 y 4 mg, comprimidos recubiertos	

PROYECTO DE PROSPECTO

ARCUTIB BARICITINIB 2 – 4 mg Comprimidos Recubiertos Vía Oral

Venta bajo receta

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de ARCUTIB 2 mg contiene:

Baricitinib	2,00 mg
Celulosa microcristalina	134,00 mg
Manitol	50,00 mg
Croscarmelosa sódica	12,00 mg
Estearato de magnesio	2,00 mg
Alcohol polivinílico	2,40 mg
Dióxido de titanio	1,26 mg
Polietilenglicol 4000	1,21 mg
Talco	0,89 mg
FD&C Amarillo #5 (Tartrazina)	0,12 mg
Óxido de hierro amarillo	0,12 mg


Cada comprimido recubierto de ARCUTIB 4 mg contiene:

Baricitinib	4,00 mg
Celulosa microcristalina	268,00 mg
Manitol	100,00 mg
Croscarmelosa sódica	24,00 mg
Estearato de magnesio	4,00 mg
Alcohol polivinílico	4,80 mg
Polietilenglicol 4000	2,42 mg
Talco	1,78 mg
Dióxido de titanio	1,36 mg
FD&C Azul #2 (Índigo carmín)	1,10 mg
FD&C Azul #1 (Azul brillante)	0,54 mg

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores selectivos, código ATC: L04AA37.

Firmado digitalmente por: GOSIS
Silvina Ana

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	ARCUTIB 2 y 4 mg, comprimidos recubiertos	

INDICACIONES

Artritis reumatoidea

Arcutib está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoidea activa de moderada a severa en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. Arcutib se puede utilizar en monoterapia o en combinación con Metotrexato.

Dermatitis atópica

Arcutib está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a severa en pacientes adultos que son candidatos a tratamiento sistémico.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Baricitinib es un inhibidor selectivo y reversible de la Janus quinasa (JAK)1 y JAK2. En modelos de actividad enzimática aislada, Baricitinib inhibió la actividad de JAK1, JAK2, Tirosina Quinasa 2 y JAK3 con valores de IC₅₀ de 5,9; 5,7; 53 y > 400 nM, respectivamente.

Las Janus quinasas (JAK) son enzimas que traducen señales intracelulares desde receptores de la superficie celular para una serie de citoquinas y factores de crecimiento involucrados en la hematopoyesis, inflamación y función inmune. Dentro de la vía de señalización intracelular, las JAK fosforilan y activan transductores de señal y activadores de la transcripción (STAT, por sus siglas en inglés), lo que activa la expresión genética dentro de la célula. Baricitinib modula estas vías de señalización inhibiendo parcialmente la actividad enzimática de JAK1 y JAK2, reduciendo de este modo la fosforilación y activación de los STAT.

Efectos farmacodinámicos

Inhibición de la fosforilación de STAT3 inducida por IL-6


La administración de Baricitinib tuvo como resultado una inhibición dosis dependiente de la fosforilación de STAT3 inducida por IL-6 en todo el torrente sanguíneo de voluntarios sanos con una inhibición máxima observada 2 horas después de la administración, volviendo a un estado próximo al basal a las 24 horas.

Inmunoglobulinas

Los valores promedio en suero de IgG, IgM e IgA disminuyeron 12 semanas después del inicio del tratamiento con comprimidos de Baricitinib y se mantuvieron estables en un valor inferior al valor basal hasta al menos 104 semanas. Para la mayoría de los pacientes, los cambios en las inmunoglobulinas se produjeron dentro del intervalo normal de referencia.

Linfocitos

El recuento absoluto de linfocitos promedio aumentó 1 semana después del inicio del tratamiento con comprimidos de Baricitinib, volvió al valor basal en la semana 24, y después permaneció estable durante al menos 104 semanas. Para la mayoría de los

 <p>VARIFARMA Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	ARCUTIB 2 y 4 mg, comprimidos recubiertos	

pacientes, los cambios en el recuento de linfocitos se produjeron dentro del intervalo normal de referencia.

Proteína C-reactiva

En pacientes con artritis reumatoidea se observaron descensos en los niveles de proteína C-reactiva (PCR) en suero a partir de la primera semana después de iniciar el tratamiento con Baricitinib, y se mantuvieron durante el tratamiento.

Creatinina

En artritis reumatoidea, Baricitinib indujo un aumento promedio en los niveles de creatinina sérica de 3,8 $\mu\text{mol/L}$ después de dos semanas de tratamiento en comparación con placebo, que permaneció estable a partir de entonces hasta 104 semanas de tratamiento. Esto puede ser debido a la inhibición de la secreción de creatinina por Baricitinib en los túbulos renales. En consecuencia, las estimaciones de la tasa de filtración glomerular basadas en la creatinina sérica se pueden reducir ligeramente, sin pérdida real de la función renal o aparición de acontecimientos adversos renales. En dermatitis atópica, se han hecho observaciones similares. En dermatitis atópica, Baricitinib se asoció con una disminución de la cistatina C (también utilizada para estimar la tasa de filtración glomerular) de 0,1 mg/l en la semana 4, sin que se observaran disminuciones adicionales hasta la semana 16.

Modelos de piel in vitro

En un modelo de piel humana in vitro tratado con citoquinas proinflamatorias (IL-4, IL-13, IL-31), Baricitinib redujo la expresión de pSTAT3 en los queratinocitos epidérmicos y aumentó la expresión de la filagrina, una proteína que desempeña un papel en la función de barrera de la piel y en la patogénesis de la dermatitis atópica.

Estudio con vacunas


La influencia de Baricitinib sobre la respuesta humoral a vacunas inactivadas se evaluó en 106 pacientes con artritis reumatoidea en tratamiento estable con Baricitinib 2 o 4 mg, que recibieron la vacuna inactivada antineumocócica o antitetánica. La mayoría de estos pacientes ($n = 94$) fueron tratados de forma concomitante con metotrexato. Para la población total, la vacuna antineumocócica produjo una respuesta inmune IgG satisfactoria en el 68,0% de los pacientes (IC del 95%: 58,4%, 76,2%). Con la vacuna antitetánica se consiguió una respuesta inmune IgG satisfactoria en el 43,1% de los pacientes (IC del 95%: 34,0%, 52,8%).

Población pediátrica

No se han establecido todavía la seguridad y eficacia de Baricitinib en niños y adolescentes de 0 a 18 años. No se dispone de datos.

Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración oral de Baricitinib se observó un aumento proporcional a la dosis en la exposición sistémica dentro del margen terapéutico. La farmacocinética de Baricitinib es lineal con respecto al tiempo.

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	ARCUTIB 2 y 4 mg, comprimidos recubiertos	

Absorción

Tras la administración oral, Baricitinib se absorbe rápidamente con un $t_{m\acute{a}x}$ promedio de aproximadamente 1 hora (intervalo de 0,5 – 3,0 h) y una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente 79% (CV = 3,94%). La ingesta de alimento condujo a una disminución de la exposición de hasta un 14%, una disminución de la $C_{m\acute{a}x}$ de hasta 18% y un retraso en el $t_{m\acute{a}x}$ de 0,5 horas. La administración con las comidas no se asoció con un efecto clínicamente relevante sobre la exposición.

Distribución

El volumen promedio de distribución tras la administración mediante perfusión intravenosa fue de 76 L, lo que indica la distribución de Baricitinib en los tejidos. Baricitinib se une aproximadamente en un 50% a las proteínas plasmáticas.

Biotransformación

El metabolismo de Baricitinib está mediado por CYP3A4, con menos del 10% de la dosis sometida a biotransformación. No hubo metabolitos cuantificables en plasma. En un estudio de farmacología clínica Baricitinib se excretó de forma predominante en orina (69%) y heces (15%) como principio activo inalterado y solo se identificaron 4 metabolitos oxidativos menores (3 en orina; 1 en heces), lo que constituye aproximadamente un 5% y un 1% de la dosis, respectivamente. *In vitro*, Baricitinib es un sustrato de CYP3A4, OAT3, Pgp, BCRP y MATE2-K, y puede ser un inhibidor clínicamente relevante del transportador OCT1. A concentraciones clínicamente relevantes, Baricitinib no es un inhibidor de los transportadores OAT1, OAT2, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1, MATE2-K.

Eliminación


La eliminación renal es el principal mecanismo de depuración de Baricitinib a través de la filtración glomerular y la secreción activa por OAT3, Pgp, BCRP y MATE2-K. En un estudio de farmacología clínica aproximadamente un 75% de la dosis administrada se eliminó por la orina, mientras que alrededor de un 20% de la dosis se eliminó en las heces.

El promedio de la depuración aparente (Cl/F) y la vida media en pacientes con artritis reumatoidea fueron de 9,42 L/h (CV = 34,3%) y 12,5 h (CV = 27,4%), respectivamente. La $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC en el estado estacionario fueron 1,4 y 2,0 veces mayores, respectivamente, en pacientes con artritis reumatoidea en comparación con voluntarios sanos.

El promedio de la depuración aparente (Cl/F) y la vida media en pacientes con dermatitis atópica fue de 11,2 L/h (CV = 33,0%) y 12,9 h (CV = 36,0%), respectivamente. La $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC en el estado estacionario fueron 0,8 veces las observadas en artritis reumatoidea.

Insuficiencia renal

Se observó que la función renal afecta significativamente la exposición a Baricitinib. La media de las proporciones de AUC en pacientes con insuficiencia renal leve y moderada y pacientes con función renal normal son 1,41 (IC del 90%: 1,15 - 1,74) y 2,22 (IC del 90%: 1,81 - 2,73), respectivamente. La media de las proporciones de $C_{m\acute{a}x}$ en pacientes con

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	ARCUTIB 2 y 4 mg, comprimidos recubiertos	

insuficiencia renal leve y moderada y pacientes con función renal normal son 1,16 (IC del 90%: 0,92 - 1,45) y 1,46 (IC del 90%: 1,17 - 1,83), respectivamente.

Insuficiencia hepática

No hubo efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de Baricitinib en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se ha estudiado el uso de Baricitinib en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Población de edad avanzada

La edad ≥ 65 años o ≥ 75 años no tiene efecto sobre la exposición a Baricitinib ($C_{m\acute{a}x}$ y AUC).

Población pediátrica

No se ha establecido aún la seguridad, eficacia y farmacocinética de Baricitinib en la población pediátrica.

Otros factores intrínsecos

El peso corporal, el sexo, la raza y la etnia no tuvieron un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de Baricitinib. La media de los efectos de los factores intrínsecos sobre los parámetros farmacocinéticos (AUC y $C_{m\acute{a}x}$) generalmente estuvieron dentro de la variabilidad farmacocinética interindividual de Baricitinib. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de acuerdo a estos factores de los pacientes.


Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

En ratones, ratas y perros se observaron descensos en linfocitos, eosinófilos y basófilos, así como una depleción linfoide en órganos/tejidos del sistema inmune. Se observaron infecciones oportunistas relacionadas con demodicosis (sarna) en perros a niveles de exposición de aproximadamente 7 veces la exposición humana. Se observaron descensos en los parámetros eritrocitarios en ratones, ratas y perros a niveles de exposición aproximadamente de 6 a 36 veces la exposición humana. Se observó degeneración de la placa epifisaria del esternón en algunos perros, con incidencia baja y también en animales control, pero que tuvo una relación dosis-efecto en cuanto a gravedad. En el momento actual se desconoce si esto es clínicamente relevante.

En estudios de toxicidad para la reproducción en rata y conejo, se ha demostrado que baricitinib reduce el crecimiento/peso fetal y que produce malformaciones esqueléticas (a exposiciones aproximadamente entre 10 y 39 veces la exposición humana, respectivamente). No se observaron reacciones adversas fetales a niveles de exposición 2 veces superior a la exposición humana de acuerdo al AUC.

En un estudio de fertilidad combinado en ratas macho/hembra, Baricitinib redujo el rendimiento global de apareamiento (índices más bajos de fertilidad y fecundación). En ratas hembra hubo una disminución en el número de cuerpos lúteos y lugares de implantación, aumento de la pérdida preimplantación y/o reacciones adversas sobre la

 <p>VARIFARMA Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	ARCUTIB 2 y 4 mg, comprimidos recubiertos	

supervivencia intrauterina de los embriones. Dado que no hubo efectos sobre la espermatogénesis (evaluado por histopatología) o sobre los parámetros semen/espermatozoide en ratas macho, la disminución del rendimiento global de apareamiento fue probablemente el resultado de estos efectos sobre las hembras.

Se detectó Baricitinib en la leche de ratas lactantes. En un estudio de desarrollo pre y posnatal se observó una disminución del peso de los perros y disminución de la supervivencia posnatal a niveles de exposición de 4 y 21 veces, respectivamente la exposición humana.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe ser iniciado por médicos con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades en las que Arcutib está indicado.

Posología

Artritis reumatoidea

La dosis recomendada de Arcutib es de 4 mg una vez al día. Una dosis de 2 mg una vez al día es apropiada para pacientes ≥ 75 años de edad y puede ser apropiada para pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes. También se puede considerar la administración de una dosis de 2 mg una vez al día en pacientes que hayan alcanzado un control sostenido de la actividad de la enfermedad con 4 mg una vez al día y que sean elegibles para una disminución progresiva de la dosis.

Dermatitis atópica

La dosis recomendada de Arcutib es de 4 mg una vez al día. Una dosis de 2 mg una vez al día es apropiada para pacientes ≥ 75 años de edad y puede ser apropiada para pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes. También se puede considerar la administración de una dosis de 2 mg una vez al día en pacientes que hayan alcanzado un control sostenido de la actividad de la enfermedad con 4 mg una vez al día y que sean aptos para una disminución progresiva de la dosis.


Arcutib puede utilizarse con o sin corticosteroides tópicos. La eficacia de Arcutib puede aumentar cuando se administra con corticosteroides tópicos. Se pueden utilizar inhibidores tópicos de la calcineurina, pero se deben reservar solo para zonas sensibles, como la cara, el cuello, las áreas intertriginosas y genitales.

Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes que no muestren evidencia de beneficio terapéutico después de 8 semanas de tratamiento.

Inicio de tratamiento

El tratamiento no se debe iniciar en pacientes con un recuento absoluto de linfocitos (RAL) menor de $0,5 \times 10^9$ células/L, un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) menor de 1×10^9 células/L, o que tengan un valor de hemoglobina menor de 8 g/dL. El tratamiento se puede indicar una vez que los valores hayan aumentado por encima de estos límites.

Insuficiencia renal

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	ARCUTIB 2 y 4 mg, comprimidos recubiertos	

La dosis recomendada es de 2 mg una vez al día en pacientes con depuración de creatinina entre 30 y 60 mL/min. No se recomienda el uso de Arcutib en pacientes con depuración de creatinina < 30 mL/min.

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se recomienda el uso de Arcutib en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Administración conjunta con inhibidores del OAT3

En pacientes que toman inhibidores del Transportador de Aniones Orgánicos 3 (OAT3, por sus siglas en inglés) con un fuerte potencial inhibidor, tales como probenecid, la dosis recomendada es de 2 mg una vez al día.

Pacientes de edad avanzada

La experiencia clínica en pacientes ≥ 75 años es muy limitada y en estos pacientes es apropiada una dosis de inicio de 2 mg.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Baricitinib en niños y adolescentes de 0 a 18 años. No se dispone de datos.

Modo de administración

Vía oral

ARCUBIT se debe tomar una vez al día con o sin alimentos y se puede tomar en cualquier momento del día.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluido en la sección **FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA**.


Embarazo.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Infecciones

Baricitinib se asocia con un aumento en la tasa de infecciones tales como infecciones del tracto respiratorio superior en comparación con placebo. En pacientes naïve (sin tratamiento previo), la combinación con Metrotexato (MTX) tuvo como resultado un aumento en la frecuencia de infecciones en comparación con Baricitinib como monoterapia.

Los riesgos y beneficios del tratamiento con Baricitinib se deben considerar cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento en pacientes con infecciones activas, crónicas o recurrentes. Si se desarrolla una infección, se debe vigilar cuidadosamente al paciente y el tratamiento con Arcutib se debe interrumpir temporalmente si el paciente no responde al tratamiento estándar. El tratamiento con Arcutib no se debe reanudar hasta que se resuelva la infección.

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	ARCUTIB 2 y 4 mg, comprimidos recubiertos	

Tuberculosis

Los pacientes deben someterse a pruebas de detección de tuberculosis (TBC) antes de comenzar el tratamiento con Arcutib. No se debe administrar Arcutib a pacientes con TBC activa. Se debe considerar la administración de tratamiento antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con Arcutib en pacientes con TBC previa latente no tratada.

Anomalías hematológicas

Se reportaron Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN) $< 1 \times 10^9$ células/L, Recuento Absoluto de Linfocitos (RAL) $< 0,5 \times 10^9$ células/L y hemoglobina < 8 g/dL en menos del 1% de los pacientes en los ensayos clínicos.

El tratamiento no se debe iniciar o se debe interrumpir temporalmente en pacientes con un RAN $< 1 \times 10^9$ células/L, un RAL $< 0,5 \times 10^9$ células/L o hemoglobina < 8 g/dL observados durante el control rutinario del paciente.

El riesgo de linfocitosis aumenta en pacientes de edad avanzada con artritis reumatoidea. Se han notificado casos raros de trastornos linfoproliferativos.


Reactivación viral

En ensayos clínicos publicados se reportó reactivación viral, incluyendo casos de reactivación del virus del herpes (por ejemplo, herpes zóster, herpes simple). Se han notificado con más frecuencia herpes zóster en pacientes ≥ 65 años de edad que habían sido tratados previamente con DMARD biológicos y convencionales. Si un paciente desarrolla herpes zóster, el tratamiento con Arcutib se debe interrumpir temporalmente hasta que se resuelva el episodio.

Antes de iniciar el tratamiento con Arcutib se deben realizar pruebas de detección de hepatitis viral de acuerdo con las guías clínicas. Los pacientes con signos de infección activa por hepatitis B o C fueron excluidos de los ensayos clínicos. Se permitió la participación de pacientes que dieron positivo para el anticuerpo contra el virus de la hepatitis C, pero negativo para el ARN del virus de la hepatitis C. A los pacientes con anticuerpo de superficie contra la hepatitis B y anticuerpo del núcleo (core) contra la hepatitis B, sin antígeno de superficie de la hepatitis B, también se les permitió participar; a estos pacientes se les debe hacer seguimiento de la expresión del ADN del virus de la hepatitis B (VHB). Si se detecta ADN del VHB, se debe consultar con un hepatólogo para determinar si está justificada la interrupción del tratamiento.

Vacunación

No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación con vacunas vivas atenuadas o inactivadas en pacientes en tratamiento con Baricitinib. No se recomienda el uso de vacunas vivas atenuadas durante el tratamiento con Arcutib o inmediatamente antes de comenzar el mismo. Antes de iniciar el tratamiento con Arcutib se recomienda que todos los pacientes tengan actualizadas todas las vacunas de acuerdo con las recomendaciones de vacunación vigente.

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	ARCUTIB 2 y 4 mg, comprimidos recubiertos	

Lípidos

En pacientes tratados con Baricitinib se reportaron aumentos en los niveles de lípidos en sangre dependientes de la dosis en comparación con placebo. Los aumentos en el nivel de colesterol LDL disminuyeron hasta niveles previos al tratamiento en respuesta a la terapia con estatinas. Los niveles de lípidos se deben evaluar aproximadamente 12 semanas después de iniciar el tratamiento con Baricitinib y posteriormente los pacientes deben ser tratados de acuerdo a las guías clínicas internacionales de tratamiento de hiperlipidemia. No se ha determinado el efecto de estas elevaciones en los niveles de lípidos sobre la morbimortalidad cardiovascular.

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

En pacientes tratados con Baricitinib se reportaron aumentos en la actividad en sangre de la alanina transaminasa (ALT) y aspartato transaminasa (AST) dependientes de la dosis en comparación con placebo. En menos del 1% de los pacientes de los ensayos clínicos publicados se reportaron aumentos en la ALT y en la AST ≥ 5 y ≥ 10 x límite superior normal (LSN). En pacientes naïve, la combinación con metotrexato tuvo como resultado un aumento de la frecuencia en las elevaciones de transaminasas hepáticas en comparación con la monoterapia con Baricitinib.

Si se observan aumentos en ALT o AST durante el control rutinario del paciente y se sospecha daño hepático inducido por medicamentos, se debe interrumpir temporalmente el tratamiento con Arcutib hasta que este diagnóstico se excluya.

Neoplasias Malignas

El riesgo de neoplasias malignas incluyendo linfoma se incrementa en pacientes con artritis reumatoidea. Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas incluyendo linfoma. Los datos clínicos son insuficientes para evaluar la incidencia potencial de neoplasia malignas tras la exposición a Baricitinib. Las evaluaciones de seguridad a largo plazo están en curso.


Tromboembolismo venoso

Se han notificado episodios de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en pacientes tratados con Baricitinib. Arcutib se debe utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo de TVP/EP, tales como edad avanzada, obesidad, antecedentes de TVP/EP, o pacientes sometidos a cirugía e inmovilización. Si se presentan signos o síntomas compatibles con TVP/EP, el tratamiento con Arcutib se debe interrumpir temporalmente, los pacientes deben ser evaluados inmediatamente y recibir el tratamiento adecuado.

Monitoreo de laboratorio

Tabla 1: Medicaciones de laboratorio y guía de monitoreo

Medición de laboratorio	Acción	Guía de monitoreo
Niveles de lípidos	Los pacientes deben ser tratados de acuerdo a las guías clínicas	12 semanas después de iniciar el tratamiento y posteriormente de acuerdo

 <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	ARCUTIB 2 y 4 mg, comprimidos recubiertos	

	internacionales de tratamiento de hiperlipidemia	a las guías clínicas internacionales de tratamiento de hiperlipidemia
Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN)	El tratamiento se debe interrumpir si RAN es $< 1 \times 10^9$ células / L y se puede reanudar una vez que el RAN vuelva a estar por encima de este valor	Antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de acuerdo al control rutinario del paciente
Recuento Absoluto de Linfocitos (RAL)	El tratamiento se debe interrumpir si el RAL es $< 0,5 \times 10^9$ células/L y se puede reanudar una vez que el RAL vuelva a estar por encima de este valor	
Hemoglobina (Hb)	El tratamiento se debe interrumpir si el Hb es < 8 g/dL y se puede reanudar una vez que la Hb vuelve a estar por encima de este valor	
Transaminasas hepáticas	El tratamiento se debe interrumpir temporalmente si se sospecha daño hepático inducido por medicamentos	

Medicamentos inmunosupresores

No se recomienda la combinación con DMARD biológicos u otros inhibidores de la Janus quinasa (JAK), dado que no se puede excluir un riesgo de inmunosupresión aditiva.


En artritis reumatoidea, los datos sobre el uso de Baricitinib con medicamentos inmunosupresores potentes son limitados (por ejemplo, azatioprina, tacrolimus, ciclosporina) y se debe tener precaución cuando se utilicen tales combinaciones.

En dermatitis atópica, no se ha estudiado y no se recomienda la combinación con ciclosporina u otros inmunosupresores potentes

Hipersensibilidad

Se han notificado casos de hipersensibilidad asociada a la administración de Baricitinib. Si presenta alguna reacción alérgica o anafiláctica grave, se debe suspender de forma inmediata el tratamiento con Baricitinib.

Diverticulitis

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	ARCUTIB 2 y 4 mg, comprimidos recubiertos	

Se han notificado episodios de diverticulitis y perforación gastrointestinal. Baricitinib debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad diverticular, especialmente en pacientes tratados de forma crónica con medicaciones concomitantes asociadas con un mayor riesgo de diverticulitis: fármacos antiinflamatorios no esteroideos, corticoesteroides y opioides. Se evaluará enseguida a los pacientes que presenten signos y síntomas abdominales nuevos para la detección temprana de diverticulitis o perforación gastrointestinal.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La vía JAK/STAT ha mostrado estar involucrada en la adhesión y polaridad celular, lo que puede afectar al desarrollo embrionario temprano. No hay datos suficientes acerca del uso de Baricitinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Baricitinib fue teratogénico en ratas y conejos. Los estudios en animales indican que Baricitinib puede producir un efecto adverso sobre el desarrollo óseo *in útero* a dosis elevadas.

Arcutib está contraindicado durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil tienen que utilizar un anticonceptivo eficaz durante y por lo menos 1 semana después del tratamiento. Si una paciente queda embarazada durante el tratamiento con Arcutib se debe informar a los padres del riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si Baricitinib/sus metabolitos se excretan en la leche humana. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han mostrado la excreción de Baricitinib en la leche.

No se puede excluir un riesgo para los recién nacidos/lactantes, y Arcutib no se debe utilizar durante la lactancia. Se debe tomar una decisión sobre interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Arcutib teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad

Los estudios en animales sugieren que el tratamiento con Baricitinib tiene el potencial de disminuir la fertilidad femenina durante el tratamiento, pero no hubo efecto sobre la espermatogénesis masculina.


Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Baricitinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Interacciones farmacodinámicas

Medicamentos inmunosupresores:

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	ARCUTIB 2 y 4 mg, comprimidos recubiertos	

No se han estudiado la combinación con DMARD biológicos u otros inhibidores de la JAK. En artritis rematoidea, el uso de Baricitinib con medicamentos inmunosupresores potentes tales como Azatioprina, Tacrolimus o Ciclosporina estuvo limitado en los ensayos clínicos publicados de Baricitinib, y no se puede excluir un riesgo de inmunosupresión aditiva. En dermatitis atópica, no se ha estudiado y no se recomienda la combinación con ciclosporina u otros inmunosupresores potentes.

Potencial de otros medicamentos para afectar la farmacocinética de Baricitinib

Transportadores

In vitro, Baricitinib es un sustrato del transportador de aniones orgánicos (OAT)3, la glicoproteína-P (Pgp), la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP) y la proteína de extrusión de multifármacos y toxinas (MATE)2-K. En un estudio de farmacología clínica, la dosificación de probenecid (un inhibidor de OAT3 con un fuerte potencial de inhibición) tuvo como resultado un aumento de aproximadamente 2 veces en el $AUC_{(0-\infty)}$ de Baricitinib sin cambio en su $t_{m\acute{a}x}$ o $C_{m\acute{a}x}$. En consecuencia; la dosis recomendada en pacientes que toman inhibidores de OAT3 con un fuerte potencial inhibidor, tales como probenecid, es de 2 mg una vez al día. No se han llevado a cabo estudios de farmacología clínica con inhibidores de OAT3 con menor potencial inhibidor. El profármaco leflunomida se transforma rápidamente en teriflunomida, que es un inhibidor de OAT3 débil y por lo tanto puede conducir a un aumento en la exposición a Baricitinib. Dado que no se han realizado ensayos específicos de interacciones, se debe tener precaución cuando se administren leflunomida o teriflunomida de forma concomitante con Baricitinib. El uso concomitante de los inhibidores de OAT3 ibuprofeno y diclofenaco puede conducir a un aumento en la exposición a Baricitinib, sin embargo su potencial inhibidor de OAT3 es menor comparado con probenecid así que no se espera una interacción clínicamente relevante. La administración conjunta de Baricitinib con ciclosporina (inhibidor de Pgp/BCRP) o metotrexato (sustrato de varios transportadores incluyendo OATP1B1, OAT1, OAT3, BCRP, MRP2, MRP3 y MRP4) no tuvo efectos clínicamente significativos sobre la exposición a Baricitinib.


Enzimas del citocromo P450

In vitro, Baricitinib es un sustrato de la enzima (CYP)3A4 del citocromo P450, aunque menos del 10% de la dosis se metaboliza mediante oxidación. No hubo efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de Baricitinib en ensayos clínicos farmacológicos publicados cuando se administró de forma conjunta Baricitinib con ketoconazol (un potente inhibidor de CYP3A). La administración conjunta de Baricitinib con fluconazol (inhibidor moderado de CYP3A/ CYP2C19/ CYP2C9) o rifampicina (potente inductor de CYP3A) no supuso cambios clínicamente significativos en la exposición a Baricitinib.

Agentes modificadores del pH gástrico

La elevación del pH gástrico con omeprazol no tuvo efecto clínicamente significativo sobre la exposición a Baricitinib.

Potencial de Baricitinib para afectar a la farmacocinética de otros medicamentos

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	ARCUTIB 2 y 4 mg, comprimidos recubiertos	

Transportadores

In vitro, Baricitinib no es un inhibidor de OAT1, OAT2, OAT3, del transportador de cationes orgánicos (OCT) 2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 y MATE2-K a concentraciones clínicamente relevantes. Es poco probable que se produzcan cambios clínicamente significativos en la farmacocinética de medicamentos que son sustratos de estos transportadores, a excepción de los sustratos de OCT1. No se puede descartar que Baricitinib sea un inhibidor de OCT1 clínicamente relevante, sin embargo, actualmente no existen sustratos selectivos de OCT1 conocidos para los cuales se puedan predecir interacciones clínicamente significativas. En estudios de farmacología clínica publicados no hubo efectos clínicamente significativos sobre la exposición cuando se administró Baricitinib con digoxina (sustrato de Pgp) o metotrexato (sustrato de varios transportadores) de forma conjunta.

Enzimas del citocromo P450

En estudios de farmacología clínica publicados, la administración conjunta de Baricitinib con los sustratos de CYP3A simvastatina, etinilestradiol o levonorgestrel no supuso cambios clínicamente significativos en la farmacocinética de estos medicamentos.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad


En ensayos clínicos controlados con placebo publicados en artritis reumatoidea hasta 16 semanas, las reacciones adversas a medicamentos (RAM) reportadas con más frecuencia que ocurrieron en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados Baricitinib en monoterapia o en combinación con DMARD sintéticos convencionales fueron aumento del colesterol LDL (33,6%), infecciones del tracto respiratorio superior (14,7%) y cefalea (3,8%). Las infecciones reportadas con el tratamiento con Baricitinib incluyeron herpes zóster (1,4%).

En los ensayos clínicos controlados con placebo publicados en dermatitis atópica de hasta 16 semanas, las RAM notificadas con más frecuencia que ocurrieron en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con Baricitinib en monoterapia o en combinación con corticosteroides tópicos fueron similares a las observadas en el de artritis reumatoidea, excepto el aumento del colesterol LDL (13,2%) y las infecciones por herpes simple (6,1%). La frecuencia de herpes zóster fue muy rara.

Tabla de reacciones adversas

Un total de 3.464 pacientes fueron tratados con comprimidos de Baricitinib en ensayos clínicos en artritis reumatoidea, lo que representa 4.214 pacientes-año de exposición. De estos 2.166 pacientes con artritis reumatoidea estuvieron expuestos a Baricitinib durante al menos un año. Se integraron seis ensayos controlados con placebo (997 pacientes recibieron 4 mg una vez al día y 1.070 pacientes recibieron placebo) con el fin de evaluar la seguridad de los comprimidos de Baricitinib en comparación con placebo durante un período de hasta 16 semanas después de iniciar el tratamiento.

Tabla 2. Reacciones adversas

 <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	ARCUTIB 2 y 4 mg, comprimidos recubiertos	


Frecuencia estimada: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$).

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco Frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infecciones del respiratorio superior ^a	Herpes zóster ^b Herpes simple Gastroenteritis Infecciones del tracto urinario Neumonía ^b	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocitosis $> 600 \times 10^9$ células/L ^{a,d}	Neutropenia $< 1 \times 10^9$ células/L ^a
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipercolesterolemia ^a		Hipertrigliceridemia ^a
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas ^d Dolor abdominal	Diverticulitis
Trastornos hepatobiliares		Aumento de ALT $\geq 3 \times$ LSN ^{a,d}	Aumento de AST $\geq 3 \times$ LSN ^a
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción Acné ^c	
Trastornos del sistema inmunológico			Hinchazón de la cara, urticaria
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Embolia pulmonar
Trastornos vasculares			Trombosis venosa profunda
Exploraciones complementarias		Aumento de creatina fosfoquinasa $> 5 \times$ LSN ^{a,c}	Aumento de peso

^a ver texto a continuación.

^b La frecuencia de infecciones por herpes zóster se basa en los ensayos clínicos publicados en artritis reumatoidea.

^c La frecuencia de acné y aumentos en la creatina fosfoquinasa $> 5 \times$ LSN está basada en la integración de los ensayos clínicos publicados en artritis reumatoidea y en dermatitis atópica. En artritis reumatoide, estos acontecimientos adversos fueron poco frecuentes.

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	ARCUTIB 2 y 4 mg, comprimidos recubiertos	

^d La frecuencia de neumonía, trombocitosis con recuentos de plaquetas > 600 x 10⁹ células/l, náuseas y aumentos en la ALT ≥ 3 x LSN está basada en la integración de los ensayos clínicos publicados en artritis reumatoidea y en dermatitis atópica. En dermatitis atópica, estos acontecimientos adversos fueron poco frecuentes.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trastornos gastrointestinales

En los ensayos clínicos publicados en artritis reumatoidea en pacientes naïve, a lo largo de 52 semanas, la frecuencia de las náuseas fue mayor para el tratamiento en combinación de metotrexato y Baricitinib (9,3%) en comparación con metotrexato solo (6,2%) o Baricitinib solo (4,4%). Las náuseas fueron más frecuentes durante las primeras 2 semanas de tratamiento. En los ensayos clínicos publicados en dermatitis atópica de hasta 16 semanas, la frecuencia de aparición de náuseas con Baricitinib fue del 0,8%.

En ensayos controlados publicados en artritis reumatoidea de hasta 16 semanas, se produjo dolor abdominal en el 2,1% de los pacientes tratados con Baricitinib 4 mg y en el 1,4% de los pacientes tratados con placebo.

La frecuencia de dolor abdominal en los estudios publicados en dermatitis atópica fue similar. Los casos fueron generalmente leves, transitorios, no asociados a trastornos gastrointestinales infecciosos o inflamatorios y no fueron causa de interrupción del tratamiento.


Infecciones

Artritis reumatoide

En ensayos controlados publicados de hasta 16 semanas, la tasa de incidencia de todas las infecciones (tasa de pacientes con acontecimientos ≥ 1 por 100 pacientes-años de exposición) fue 101 con Baricitinib en comparación con 83 en el grupo placebo. La mayoría de las infecciones fueron de gravedad leve a moderada. En esos ensayos que incluyeron ambas dosis, se notificaron infecciones en el 31,9%, 28,8% y 24,1% de los pacientes durante un periodo de hasta 16 semanas en los grupos de 4 mg, 2 mg y placebo, respectivamente. Las tasas de notificación de las RAM relacionadas con infecciones de Baricitinib en comparación con placebo fueron: infecciones del tracto respiratorio superior (14,7% vs. 11,7%), infecciones del tracto urinario (3,4% vs. 2,7%), gastroenteritis (1,6% vs. 0,8%), herpes simple (1,8% vs. 0,7%) y herpes zóster (1,4% vs. 0,4%). En pacientes naïve, a lo largo de 52 semanas, la frecuencia de infecciones del tracto respiratorio superior fue mayor para el tratamiento en combinación de metotrexato y Baricitinib (26,0%) en comparación con metotrexato solo (22,9%) o Baricitinib solo (22,0%). La tasa de infecciones graves con Baricitinib (1,1%) fue similar a placebo (1,2%). Para Baricitinib, las infecciones graves más frecuentes fueron herpes zóster y celulitis. La tasa de infecciones graves permaneció estable durante la exposición a largo plazo. La tasa de incidencia global de infecciones graves en el programa de ensayos clínicos fue de 3,2 por 100 pacientes-años.

Dermatitis atópica

En ensayos controlados publicado de hasta 16 semanas, la tasa de incidencia de todas las infecciones (tasa de pacientes con ≥ 1 evento por 100 pacientes-años de exposición) fue 155 con Baricitinib 4 mg en comparación con 118 en el grupo placebo. La mayoría de

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	ARCUTIB 2 y 4 mg, comprimidos recubiertos	

las infecciones fueron de gravedad leve a moderada. Se notificaron infecciones en el 31,5%, el 29,8% y el 24,2% de los pacientes durante un periodo de hasta 16 semanas en los grupos de 4 mg, 2 mg y placebo, respectivamente. Los porcentajes de pacientes que reportaron RAM relacionadas con infecciones con Baricitinib 4 mg en comparación con placebo fueron: infecciones del tracto respiratorio superior (17,5 % frente a 14,1 %), infecciones del tracto urinario (2,0 % frente a 0,8 %), gastroenteritis (1,2 % frente a 0,5 %), herpes simple (6,1 % frente a 2,7 %), herpes zóster (0 % frente a 0,3 %) y neumonía (0 % frente a 0,1 %). La frecuencia de infecciones fue en general similar a la observada en los pacientes con artritis reumatoidea, salvo la neumonía, que fue poco frecuente, y el herpes zóster, que fue muy rara. Hubo menos infecciones cutáneas que requirieron tratamiento con antibióticos con Baricitinib 4 mg (3,4%) que con placebo (4,4%). Se observó el mismo porcentaje de pacientes con infecciones graves con Baricitinib 4 mg que con placebo (0,6%). La tasa de incidencia global de infecciones graves con Baricitinib en el programa de ensayos clínicos en dermatitis atópica fue de 2,1 por 100 pacientes-años.

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

En ensayos controlados publicados en artritis reumatoidea de hasta 16 semanas, se observaron aumentos en la alanina transaminasa (ALT) y en la aspartato transaminasa (AST) $\geq 3 \times$ límite superior normal (LSN) en el 1,4% y 0,8% de los pacientes tratados con Baricitinib en comparación con el 1,0% y 0,8% respectivamente de los pacientes tratados con placebo.


En pacientes naïve, la combinación de Baricitinib con medicamentos potencialmente hepatotóxicos, tales como metotrexato, tuvo como resultado un aumento en la frecuencia de estas elevaciones. Durante un periodo de hasta 52 semanas, la frecuencia de las elevaciones de ALT y AST $\geq 3 \times$ LSN fue mayor para el tratamiento en combinación de metotrexato y Baricitinib (7,5% y 3,8%) en comparación con metotrexato solo (2,9% y 0,5%) o Baricitinib solo (1,9% y 1,3%).

En ensayos controlados publicados en dermatitis atópica de hasta 16 semanas, se observaron con poca frecuencia aumentos en la ALT y en la AST $\geq 3 \times$ LSN en el 0,2 % y 0,5 % de los pacientes tratados con Baricitinib 4 mg en comparación con el 0,8 % y el 0,8 % respectivamente de los pacientes tratados con placebo.

En ambas indicaciones, también se notificaron aumentos en la actividad en sangre de ALT y AST dependientes de la dosis en ensayos extendidos más allá de la semana 16. La mayoría de los casos de elevaciones de las transaminasas hepáticas fueron asintomáticos y transitorios. El patrón y la incidencia de las elevaciones de la ALT/AST se mantuvieron estables a lo largo del tiempo, incluso en el estudio de extensión a largo plazo.

Elevaciones de lípidos

En ensayos clínicos publicados en artritis reumatoidea, el tratamiento con Baricitinib se asoció con aumentos dependientes de la dosis en los niveles de lípidos incluyendo colesterol total, triglicéridos, colesterol LDL y colesterol HDL. No hubo cambio en el cociente LDL/HDL. Las elevaciones se observaron a las 12 semanas y se mantuvieron

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	ARCUTIB 2 y 4 mg, comprimidos recubiertos	

estables a partir de entonces en valores más altos que los valores basales, incluido en el estudio de extensión a largo plazo.

En ensayos que incluyeron ambas dosis se observó una relación con la dosis en el aumento del colesterol total $\geq 5,17$ mmol/l, demostrado en un 48,8%, 34,7% y 17,8% de los pacientes en un periodo de hasta 16 semanas, en los grupos que recibieron 4 mg, 2 mg y placebo, respectivamente.

Las elevaciones en el colesterol LDL disminuyeron a niveles pretratamiento en respuesta al tratamiento con estatinas.

En ensayos clínicos publicados en dermatitis atópica, el tratamiento con Baricitinib se asoció con aumentos en los niveles de lípidos, incluyendo colesterol total, colesterol LDL y colesterol HDL. Las elevaciones se observaron a las 12 semanas y los valores medios de colesterol total y colesterol LDL aumentaron hasta la semana 52. No hubo aumento en el cociente LDL/HDL. No se observaron aumentos dependientes de la dosis en los ensayos controlados de hasta 16 semanas para el colesterol total, colesterol LDL o colesterol HDL. No hubo aumento en los niveles de triglicéridos.


En ensayos controlados publicados de hasta 16 semanas, se observaron los siguientes porcentajes para Baricitinib vs. placebo:

- Colesterol total aumentado $\geq 5,17$ mmol/l:
 - o Artritis reumatoidea: 49,1% vs. 15,8%, respectivamente
 - o Dermatitis atópica: 20,7% vs. 10,0%, respectivamente
- Colesterol LDL aumentado $\geq 3,36$ mmol/l:
 - o Artritis reumatoidea: 33,6% vs. 10,3%, respectivamente
 - o Dermatitis atópica: 13,2% vs. 6,3%, respectivamente
- Colesterol HDL aumentado $\geq 1,55$ mmol/l:
 - o Artritis reumatoidea: 42,7% vs. 13,8%, respectivamente
 - o Dermatitis atópica: 25,3% vs. 14,7%, respectivamente
- Triglicéridos aumentados $\geq 5,65$ mmol/l:
 - o Artritis reumatoidea: 0,4% vs. 0,5%, respectivamente
 - o Dermatitis atópica: 0,7% vs. 0,8%, respectivamente

Creatina fosfoquinasa (CPK, por sus siglas en ingles)

En ensayos controlados publicados en artritis reumatoidea de hasta 16 semanas fueron frecuentes los aumentos en los valores de CPK. Se produjeron aumentos significativos ($> 5 \times$ LSN) en el 0,8% de los pacientes tratados con Baricitinib y en el 0,3% de los pacientes tratados con placebo. Se observó una relación con la dosis en las elevaciones de CPK $\geq 5 \times$ LSN en el 1,5%, 0,8% y 0,6% de los pacientes a las 16 semanas en los grupos que recibieron 4 mg, 2 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de los casos fueron transitorios y no precisaron la interrupción del tratamiento. En ensayos controlados publicados en dermatitis atópica de hasta 16 semanas fueron frecuentes los aumentos en los valores de CPK y se produjeron en el 3,3 %, 2,5 % y 1,9 % de los pacientes tratados con Baricitinib 4 mg, 2 mg y placebo, respectivamente. En ambas indicaciones, la mayoría de los casos fueron transitorios y no precisaron la interrupción del tratamiento.

En los ensayos clínicos publicados en artritis reumatoidea y dermatitis atópica no hubo casos confirmados de rabdomiolisis. Se observaron elevaciones de CPK a las 4 semanas

	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	ARCUTIB 2 y 4 mg, comprimidos recubiertos	

y permanecieron estables en un valor más alto que el basal a partir de entonces incluido en el estudio de extensión a largo plazo.

Neutropenia

En ensayos controlados publicados de hasta 16 semanas, se produjeron descensos en los recuentos de neutrófilos por debajo de 1×10^9 células/l en el 0,2% de los pacientes tratados con Baricitinib en comparación con el 0% de los pacientes tratados con placebo. No hubo una relación clara entre los descensos de recuentos de neutrófilos y la aparición de infecciones graves. Sin embargo, en los ensayos clínicos publicados, el tratamiento se interrumpió en los casos en los que se presentase un RAN $< 1 \times 10^9$ células/l. Las características e incidencia de los descensos en los recuentos de neutrófilos permanecieron estables en el tiempo en un valor inferior al valor basal incluido en el estudio de extensión a largo plazo.

Trombocitosis

En ensayos controlados publicados en artritis reumatoidea de hasta 16 semanas, se produjeron aumentos en los recuentos de plaquetas por encima de 600×10^9 células/l en el 2,0% de los pacientes tratados con 4 mg de Baricitinib y en el 1,1% de los pacientes tratados con placebo. En ensayos controlados publicados en dermatitis atópica de hasta 16 semanas, se produjeron aumentos en los recuentos de plaquetas por encima de 600×10^9 células/l en el 0,6% de los pacientes tratados con 4 mg de Baricitinib y en el 0% de los pacientes tratados con placebo. Los acontecimientos adversos de trombocitosis fueron poco frecuentes en los estudios de dermatitis atópica y de menor frecuencia que la observada en los pacientes con artritis reumatoidea.


No se observó asociación entre recuentos de plaquetas aumentados y acontecimientos adversos de tipo trombótico. Las características e incidencia de los aumentos en los recuentos de plaquetas permanecieron estables en el tiempo en un valor más alto que el valor basal incluido en el estudio de extensión a largo plazo.

Reporte de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

SOBREDOSIS

Se han administrado dosis únicas de hasta 40 mg y dosis múltiples de hasta 20 mg diariamente durante 10 días en ensayos clínicos publicados sin toxicidad limitante de la dosis. Los acontecimientos adversos fueron comparables a los observados con dosis más bajas y no se identificaron toxicidades específicas. Los datos farmacocinéticos de una dosis única de 40 mg en voluntarios sanos indican que se espera que más del 90% de la dosis administrada se elimine en 24 horas. En caso de una sobredosis se recomienda

 <p>VARIFARMA Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	MONOGRAFIA DE REGISTRO	Proyecto de prospecto
	ARCUTIB 2 y 4 mg, comprimidos recubiertos	

vigilar al paciente en busca de signos o síntomas de reacciones adversas. Los pacientes que desarrollen reacciones adversas deben recibir el tratamiento adecuado.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse a los centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247
- Hospital Posadas: (011) 4658-7777 / 4654-6648
- Línea Gratuita Nacional: 0-800-333-0160

PRESENTACIONES

BARICITINIB 2 mg: Estuches conteniendo 7, 14 y 28 comprimidos recubiertos.

BARICITINIB 4 mg: Estuches conteniendo 7, 14 y 28 comprimidos recubiertos.

Conservación

Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C, en su envase original para protegerlo de la humedad

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado N°

Este medicamento debe expenderse bajo receta médica y no puede repetirse sin una nueva receta.

Elaborado en: **Laboratorio Varifarma S.A.**

Ernesto de las Carreras 2469, Béccar (B1643AVK), Buenos Aires, Argentina.


Director Técnico: Silvina Gosis, Farmacéutica.



CAS AIS Fernando Ariel
CUIL 20270857494



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

 <p>VARIFARMA Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	<p>MONOGRAFIA DE REGISTRO</p>	<p>Proyecto de rotulo envase primario</p>
	<p>ARCUTIB</p> <p>2 mg, comprimidos recubiertos</p>	

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

ARCUTIB
BARICITINIB 2 mg
Via Oral
Laboratorio Varifarma S.A

Lote:

Vencimiento:




CASAIS Fernando Ariel
 CUIL 20270857494



GOSIS Silvina Ana
 CUIL 27179981322



LIMERES Manuel Rodolfo
 CUIL 20047031932

 <p>VARIFARMA Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	<p>MONOGRAFIA DE REGISTRO</p>	<p>Proyecto de rotulo envase primario</p>
	<p>ARCUTIB</p> <p>4 mg, comprimidos recubiertos</p>	

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

ARCUTIB
BARICITINIB 4 mg
Via Oral
Laboratorio Varifarma S.A

Lote:

Vencimiento:




CASAIS Fernando Ariel
 CUIL 20270857494



GOSIS Silvina Ana
 CUIL 27179981322



LIMERES Manuel Rodolfo
 CUIL 20047031932

 <p>VARIFARMA Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	<p>MONOGRAFIA DE REGISTRO</p>	<p>Proyecto de rotulo envase secundario</p>
	<p>ARCUTIB</p> <p>2 mg, comprimidos recubiertos</p>	

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

**ARCUTIB
BARICITINIB 2 mg
Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta

Industria Argentina

Cada comprimido recubierto contiene: Baricitinib 2,0 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina 134,0 mg; Manitol 50,0 mg; Croscarmelosa sódica 12,0 mg; Estearato de magnesio 2,0 mg. Cubierta: Alcohol polivinílico 2,40 mg, Dióxido de titanio 1,26 mg, Polietilenglicol 4000 1,21 mg, Talco 0,89 mg, FD&C Amarillo #5 (Tartrazina) 0,12 mg, Óxido de hierro amarillo 0,12 mg.

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto.

Vía administración: Oral.

Contenido: 7, 14 y 28 comprimidos recubiertos.

Lote:

Vencimiento:

Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C, en su envase original para protegerlo de la humedad.

Mantener fuera del alcance de los niños.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación (ANMAT).

Certificado N°

Elaborado en **Laboratorio Varifarma S.A.**

Ernesto de las Carreras 2469, Béccar (B1643AVK), Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Silvina Gosis, Farmacéutica.

Rev. Febrero 2020




CASAIS Fernando Ariel
CUIL 20270857494



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Firmado digitalmente por:
GOSIS Silvina Ana

 <p>VARIFARMA Compromiso con la calidad</p> <p>ARGENTINA • BRASIL • CHILE • COLOMBIA ECUADOR • PARAGUAY • PERÚ • URUGUAY</p>	<p>MONOGRAFIA DE REGISTRO</p>	<p>Proyecto de rotulo envase secundario</p>
	<p>ARCUTIB</p> <p>4 mg, comprimidos recubiertos</p>	

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

**ARCUTIB
BARICITINIB 4 mg
Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta

Industria Argentina

Cada comprimido recubierto contiene: Baricitinib 4,0 mg. Excipientes: Celulosa microcristalina 268,0 mg; Manitol 100,0 mg; Croscarmelosa sódica 24,0 mg; Estearato de magnesio 4,0 mg. Cubierta: Alcohol polivinílico 4,80 mg, Polietilenglicol 4000 2,42 mg, Talco 1,78 mg, Dióxido de titanio 1,36 mg, FD&C Azul #2 (Índigo carmín) 1,10 mg, FD&C Azul #1 (Azul brillante) 0,54 mg.

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto.

Vía administración: Oral.

Contenido: 7, 14 y 28 comprimidos recubiertos.

Lote:

Vencimiento:

Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C, en su envase original para protegerlo de la humedad.

Mantener fuera del alcance de los niños.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación (ANMAT).

Certificado N°

Elaborado en **Laboratorio Varifarma S.A.**

Ernesto de las Carreras 2469, Béccar (B1643AVK), Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Silvina Gosis, Farmacéutica.

Rev. Febrero 2020



CASAIS Fernando Ariel
CUIL 20270857494



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Firmado digitalmente por:
GOSIS Silvina Ana

BD MAX™ MDR-TB

REF 443878

Para uso diagnóstico *in vitro*
Para uso con el sistema BD MAX™

P0228(10)
2020-11
Español



USO PREVISTO

La prueba BD MAX™ Multi Drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB, tuberculosis multirresistente), realizada en el sistema BD MAX, es un test diagnóstico automatizado y cualitativo *in vitro* para la detección directa de ADN del complejo *Mycobacterium tuberculosis* (MTBC) en esputo sin tratar o sedimentos concentrados preparados a partir de esputo inducido o expectorado. En muestras donde se detecta ADN de MTBC, BD MAX MDR-TB también detecta mutaciones del gen *rpoB* asociado a la resistencia a la rifampicina, así como mutaciones en el gen *katG* y la región promotora de *inhA*, ambas asociadas a la resistencia a isoniazida.

El test utiliza la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real para la amplificación de dianas de ADN específicas y sondas fluorogénicas de hibridación específicas de la diana para detectar ADN de MTBC, así como ADN asociado a mutaciones en los genes *rpoB* y *katG* y la región promotora de *inhA* asociada a tuberculosis multirresistente.

La prueba BD MAX MDR-TB está indicada para su uso con muestras de pacientes para los que existe sospecha clínica de tuberculosis (TB) y que no han recibido tratamiento antituberculoso, o bien que han recibido menos de tres días de tratamiento en los últimos seis meses. Esta prueba está destinada a ayudar en el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar cuando se utiliza junto con resultados clínicos y otros resultados de laboratorio.

RESUMEN Y EXPLICACIÓN DEL PROCEDIMIENTO

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa causada por las especies del complejo *M. tuberculosis* (MTBC) y sigue siendo un importante problema de salud mundial que provoca más de 10,4 millones de casos y 1,7 millones de muertes al año.¹ La TB multirresistente (MDR-TB) es una amenaza continua y la forma más complicada de la enfermedad debido a que MTBC es resistente tanto a la rifampicina (RIF) como a la isoniazida (INH).¹ En 2016, hubo 600 000 nuevos casos con resistencia a la rifampicina (RRTB), el fármaco de primera línea más eficaz, de los cuales 490 000 tuvieron tuberculosis multirresistente (MDR-TB).¹ En 2016, la OMS publicó nuevas directrices de análisis de TB que requieren análisis moleculares rápidos para la detección de MDR-TB.² La detección rápida y precisa de MTBC y sus formas de resistencia a fármacos es importante para identificar y tratar de forma adecuada a los pacientes que padecen la enfermedad con el fin de reducir la tasa de muerte y detener la propagación de la TB.³ La prueba BD MAX MDR-TB proporciona un resultado integrado para MTBC (dianas genómicas multicopia 6110 y IS1081, así como una diana genómica monocopia), RIF (codones RRDR 507-533) e INH (región promotora de *inhA* y codón 315 de *katG*), automatiza el proceso de análisis y minimiza la intervención del operador desde el momento en el que se introduce la muestra en el sistema BD MAX hasta que los resultados están disponibles. En comparación con los métodos de cultivo tradicionales y los tests de resistencia a fármacos, que pueden tardar semanas en completarse, la prueba BD MAX MDR-TB, llevada a cabo en el sistema BD MAX, puede proporcionar resultados para 24 muestras en menos de 4 horas.

PRINCIPIOS DEL PROCEDIMIENTO

Las muestras de esputo sin tratar o sedimentos concentrados preparados a partir de esputo inducido o expectorado se recogen de los sujetos y se llevan al laboratorio en un recipiente de recogida hermético. A continuación, se prepara una dilución de la muestra en el recipiente de recogida con BD MAX STR, de modo que la proporción final de STR: La muestra es 2:1. Después, el recipiente de recogida se agita 10 veces, se incuba a temperatura ambiente durante 5 minutos y se vuelve a agitar enérgicamente 10 veces más. Seguidamente, la muestra tratada con BD MAX STR se incuba a temperatura ambiente durante 25 minutos. Con una BD MAX Transfer Pipet (pipeta de transferencia), se transfieren 2,5 ml de muestra tratada con STR a un BD MAX MDR-TB Sample Tube (tubo de muestras) etiquetado. El BD MAX MDR-TB Sample Tube se cierra con un tapón con membrana y se transfiere al sistema BD MAX. La serie se inicia tras generar la lista de trabajo y cargar la muestra en el instrumento BD MAX, junto con una BD MAX MDR-TB Unitized Reagent Strip (tira de reactivos individual para BD MAX MDR-TB) y la tarjeta de PCR. A partir de este punto, no se requiere ninguna otra intervención del operador. El sistema BD MAX automatiza la preparación de la muestra, incluida la lisis de los organismos diana, la extracción y concentración del ADN, la rehidratación de los reactivos, la amplificación de las secuencias de ácidos nucleicos diana y la detección mediante PCR en tiempo real. El sistema BD MAX interpreta la señal automáticamente. La prueba también incluye un control de procesamiento de muestras, suministrado en el tubo de extracción, que se somete a los procesos de extracción, concentración y amplificación. El control de procesamiento de muestras permite supervisar la presencia de sustancias potencialmente inhibitorias, así como de fallos del sistema o los reactivos.

El sistema BD MAX utiliza una combinación de reactivos y calor diseñada para llevar a cabo la lisis celular y la extracción del ADN. Los ácidos nucleicos liberados se capturan en microesferas de afinidad magnética. Las microesferas, con los ácidos nucleicos fijados, se lavan y los ácidos nucleicos se eluyen por calor en el tampón de elución. El ADN eluido se neutraliza y se transfiere a los tubos de la Master Mix para rehidratar los reactivos para la PCR. Una vez finalizada la rehidratación, el sistema BD MAX dispensa un volumen fijo de una solución preparada para PCR en la tarjeta de PCR BD MAX. El sistema sella las microválvulas de la tarjeta de PCR BD MAX antes de iniciar la PCR para contener la mezcla de amplificación y así evitar la evaporación y la contaminación por amplicones.

Los ADN diana amplificados se detectan mediante sondas de hidrólisis (TaqMan®) marcadas en un extremo con un colorante fluorescente indicador (fluoróforo) y en el otro extremo con una porción extintora. Se utilizan sondas marcadas con distintos fluoróforos para detectar el ADN del complejo *M. tuberculosis*, resistencia a rifampicina, resistencia a isoniazida y amplicones del control de procesamiento de muestras en los cinco canales ópticos distintos del sistema BD MAX. La detección de resistencia a rifampicina utiliza química de desnaturalización para detectar mutaciones en la región de 81 pares de bases de RRDR del gen *rpoB* y la detección de resistencia a isoniazida se determina mediante la detección de mutaciones en la región promotora de *inhA* y el gen *katG*. El sistema BD MAX monitoriza estas señales en cada ciclo e interpreta los datos al final del programa para informar de los resultados finales.

REACTIVOS Y MATERIALES

REF.	Contenidos	Cantidad
443878	BD MAX™ MDR-TB Master Mix (E6) <i>Mezcla maestra deshidratada para PCR que contiene nucleótidos, sondas moleculares y dianas (0,006 % m/v), cebadores (0,01 % m/v) y enzimas para PCR (3E-14 % m/v).</i>	24 pruebas (2 x 12 tubos)
	BD MAX™ MDR-TB Master Mix (E5) <i>Mezcla maestra deshidratada para PCR que contiene nucleótidos, sondas moleculares para el control del procesamiento de muestras y dianas (0,006 % m/v), cebadores (0,008 % m/v) y enzimas para PCR (3E-14 % m/v).</i>	24 pruebas (2 x 12 tubos)
	BD MAX™ MDR-TB Reagent Strips (Tiras de reactivo para BD MAX MDR-TB) <i>Tiras de reactivos individuales que contienen los reactivos tampón de lavado con 0,1 % v/v de Tween® 20 y 3,8 % v/v de Tween 80 (0,75 ml), tampón de elución (0,75 ml), tampón de neutralización con 0,02 % v/v de Tween 20 (0,75 ml) y solución de fijación con 5 % v/v de Triton® X-100 (0,75 ml) y las puntas de pipeta desechables que se necesitan para el procesamiento de las muestras y la extracción de ADN.</i>	24 pruebas
	BD MAX™ MDR-TB Extraction Tubes (tubos de extracción) (E7) <i>Reactivo de extracción deshidratado que contiene microesferas de afinidad magnética para el ADN (6,4 % m/v), reactivos de proteasa (6,7 % m/v) y control de procesamiento de muestras.</i>	24 pruebas (2 x 12 tubos)
	BD MAX™ MDR-TB Sample Tube (Tubo de muestra para BD MAX MDR-TB)	24 pruebas (2 x 12 tubos)
	Pipetas de transferencia BD MAX™	25
	Tapones con membrana	25

EQUIPO Y MATERIALES NECESARIOS PERO NO SUMINISTRADOS

- BD MAX™ STR (reactivo para tratamiento de muestras) (BD, n.º de cat. 443806)
- BD MAX™ PCR Cartridges (tarjetas de PCR) (BD, n.º de cat. 437519)
- Controles externos
- Bata de laboratorio y guantes desechables sin talco
- Recipientes para desechos biomédicos
- Cronómetro o temporizador

Para la recogida de esputo sin tratar:

- Recipientes herméticos limpios y secos para la recogida de esputo

MATERIALES RECOMENDADOS NO SUMINISTRADOS EN EL KIT

- Nefelómetro
- Tubos estériles
- Microesferas de vidrio estériles de 3–5 mm
- Medios de cultivo (caldo MGIT™ o caldo 7H9)
- Middlebrook OADC
- Placas de agar 7H10/7H11
- Solución salina tamponada con fosfato
- Esparcidores de placa
- Vórtex
- BD BBL™ MycoPrep™

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Peligro



- H312 Nocivo en contacto con la piel.
H314 Provoca quemaduras graves en la piel y lesiones oculares graves.
H315 Provoca irritación cutánea.
H317 Puede provocar una reacción alérgica en la piel.
H319 Provoca irritación ocular grave.
H334 Puede provocar síntomas de alergia o asma o dificultades respiratorias en caso de inhalación.
H335 Puede irritar las vías respiratorias.
H411 Tóxico para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos.
H412 Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos.
P260 No respirar el polvo/el humo/el gas/la niebla/los vapores/el aerosol.
P261 Evitar respirar el polvo/el humo/el gas/la niebla/los vapores/el aerosol.
P264 Lavarse concienzudamente tras la manipulación.
P272 Las prendas de trabajo contaminadas no podrán sacarse del lugar de trabajo.
P273 Evitar su liberación al medio ambiente.
P280 Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección.
P285 En caso de ventilación insuficiente, llevar equipo de protección respiratoria.
P301 + P330 + P331 EN CASO DE INGESTIÓN: Enjuagarse la boca. NO provocar el vómito.
P312 Llamar a un CENTRO DE INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA o a un médico en caso de malestar.
P303 + P361 + P353 EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL (o el pelo): Quitar inmediatamente todas las prendas contaminadas. Aclararse la piel con agua [o ducharse].
P363 Lavar las prendas contaminadas antes de volver a usarlas.
P321 Se necesita un tratamiento específico (ver en esta etiqueta).
P304 + P340 EN CASO DE INHALACIÓN: Transportar a la persona al aire libre y mantenerla en una posición que le facilite la respiración.
P310 Llamar inmediatamente a un CENTRO DE TOXICOLOGÍA o a un médico.
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.
P302 + P352 EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL: Lavar con abundante agua o...
P333 + P313 En caso de irritación o erupción cutánea: Consultar a un médico.
P337 + P313 Si persiste la irritación ocular: Consultar a un médico.
P391 Recoger el vertido.
P405 Guardar bajo llave.
P403 + P233 Almacenar en un lugar bien ventilado. Mantener el recipiente herméticamente cerrado.
P501 Eliminar el contenido/el recipiente en instalaciones adecuadas de tratamiento y eliminación de conformidad con las leyes y normativas aplicables y según las características del producto en el momento de la eliminación.

- La prueba BD MAX es solamente para uso diagnóstico *in vitro*.
- Para un rendimiento óptimo, la prueba BD MAX MDR-TB se debería realizar dentro de los límites medioambientales del laboratorio a una temperatura de 18 a 28 °C y límites de humedad relativa en el laboratorio del 20 al 80 %.
- La prueba BD MAX MDR-TB es para el análisis de muestras de esputo sin tratar o sedimentos concentrados preparados a partir de esputo inducido o expectorado.
- No utilizar reactivos y/o materiales caducados.
- No utilizar el kit si, a su recepción, la etiqueta que sirve como precinto de la caja exterior está rota.
- No utilizar los reactivos si, a su recepción, las bolsas protectoras están abiertas o rotas.
- No utilizar los reactivos si falta el desecante del interior de las bolsas de reactivos o este está roto.
- No se debe retirar el desecante de las bolsas de reactivos.
- Cierre inmediatamente las bolsas protectoras de los reactivos con el cierre rápido después de cada uso. Elimine el exceso de aire de las bolsas antes de cerrarlas.
- Proteger los reactivos del calor y la humedad. La exposición prolongada a la humedad puede afectar al rendimiento del producto.

- No utilizar los reactivos si el precinto metalizado está roto o dañado.
- No mezcle reactivos de bolsas, kits o lotes distintos.
- No se deben intercambiar ni reutilizar los tapones una vez usados en un tubo con una muestra tratada con STR, ya que se puede producir contaminación y esto pondría en entredicho los resultados de la prueba.
- No reutilice los BD MAX Sample Tubes.
- Compruebe que las tiras de reactivos individuales están correctamente llenas de líquido (compruebe que los líquidos están en el fondo de los tubos) (consulte la figura 1).
- Compruebe las tiras de reactivos individuales para garantizar que están presentes todas las puntas de pipeta (consulte la figura 1).
- Actúe con precaución al utilizar soluciones químicas, ya que el código de barras de los tubos de la Master Mix y de extracción puede quedar inservible.
- Para que esta prueba funcione correctamente, es esencial utilizar las técnicas de laboratorio adecuadas. Debido a la alta sensibilidad analítica de esta prueba, se debe actuar con extrema cautela para preservar la pureza de todos los materiales y reactivos.
- En caso de que se realicen otras pruebas de PCR en las mismas zonas generales del laboratorio, será necesario tener cuidado para evitar la contaminación del kit BD MAX MDR-TB, de todos los demás reactivos necesarios para las pruebas y del sistema BD MAX. Evitar en todo momento la contaminación de los reactivos con microorganismos y con desoxirribonucleasa (DNAs). Es necesario cambiarse los guantes antes de manipular los reactivos y la tarjeta.
- Para evitar contaminar el entorno con amplicones, no romper la tarjeta de PCR BD MAX después de usarla. Los sellos de las tarjetas de PCR del BD MAX están diseñados para evitar la contaminación.
- El laboratorio debe llevar a cabo un control del entorno de forma periódica para minimizar el riesgo de contaminación cruzada.
- La realización de la prueba BD MAX MDR-TB fuera del plazo de tiempo y el intervalo de temperatura recomendados para el transporte y la conservación de las muestras puede producir resultados no válidos. Las pruebas no realizadas dentro de los intervalos de tiempo y de temperatura especificados deben repetirse.
- Se pueden analizar controles adicionales de acuerdo con las pautas o requisitos de la normativa local, estatal, provincial o federal, o de las organizaciones de acreditación competentes.
- Manipule siempre las muestras como si fueran infecciosas y siguiendo procedimientos de laboratorio seguros, como los descritos en el documento del CLSI M29⁴ y en Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories.⁵
- Lleve indumentaria de protección y guantes desechables al manipular los reactivos.
- Lávese bien las manos después de realizar la prueba.
- No pipetee con la boca.
- No fume, no beba, no mastique ni coma en las áreas donde se esté en contacto con las muestras o los reactivos del kit.
- Deseche los reactivos no utilizados y los desechos de conformidad con la normativa local, estatal, provincial o federal.
- Consulte el Manual del usuario del sistema BD MAX⁸ para obtener información sobre advertencias, precauciones y procedimientos adicionales.

CONSERVACIÓN Y ESTABILIDAD

Las muestras recogidas de esputo sin tratar se deben mantener a una temperatura de entre 2 °C y 35 °C durante el transporte de hasta 3 días. Proteja las muestras de la exposición a un calor excesivo.

Esputo sin tratar: la muestra puede almacenarse durante un máximo de 168 horas adicionales (7 días) a 2–8 °C antes del tratamiento con STR.

Sedimento de esputo: la muestra puede almacenarse durante un máximo de 168 horas (7 días) a 2–8 °C antes del tratamiento con STR.

Las muestras tratadas con BD MAX STR pueden conservarse a 2–28 °C durante un máximo de 72 horas.

Los tubos de muestras BD MAX MDR-TB preparados se pueden almacenar a 2–28 °C durante un máximo de 72 horas después del tratamiento con STR.

Los componentes de BD MAX MDR-TB son estables a 2–28 °C hasta la fecha de caducidad indicada. No utilice componentes caducados.

La mezcla maestra BD MAX MDR-TB y los tubos de extracción se suministran en bolsas precintadas. Para proteger el producto de la humedad, precíntelas de nuevo inmediatamente después de abrirlas. Los tubos de reactivos son estables durante un máximo de 14 días a 2–28 °C después de abrir y cerrar la bolsa por primera vez.

INSTRUCCIONES DE USO

Recogida y transporte de las muestras

Para obtener una muestra suficiente, debe seguirse estrictamente el procedimiento de recogida de muestras. Todas las muestras deben recogerse y transportarse conforme a las recomendaciones de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC),⁵ del *Clinical Microbiology Procedures Handbook*⁶ o del manual de procedimientos de su institución. Para la recogida de esputo sin tratar, los pacientes deben estar sentados o de pie. Los pacientes deben enjuagarse la boca para eliminar posibles restos de comida antes de la recogida de esputo.

Las muestras de esputo sin tratar o sedimentos concentrados preparados a partir de esputo inducido o expectorado se recogen de acuerdo con el siguiente procedimiento:

NOTA: Rechace las muestras en las que haya restos de comida evidentes u otras partículas sólidas.

1. Esputo sin tratar: con un recipiente hermético de recogida de esputo, recoja al menos 1 ml de esputo. Etiquete el recipiente y transpórtelo al laboratorio (consulte la sección "Conservación y estabilidad").
2. Sedimento de esputo: descontamine la muestra de esputo con NALC/NaOH según el método de Kent y Kubica.⁷ Suspenda de nuevo el sedimento en hasta 2 ml de tampón de fosfato/agua de 67 mM. Etiquete el recipiente y transpórtelo al laboratorio (consulte la sección "Conservación y estabilidad"). Se requiere un mínimo de 1 ml para el análisis con BD MAX MDR-TB.

Preparación de las muestras

NOTA: la prueba BD MAX MDR-TB solo se puede utilizar con el kit BD MAX STR. Los pasos de procesamiento de esputo y sedimentos de esputo se pueden encontrar en el prospecto de BD MAX STR.

NOTA: para cada muestra y cada control externo que se vaya a analizar se necesita un tubo de (1) BD MAX STR, una (1) pipeta de transferencia, un (1) tubo de muestras, un (1) tapón con membrana, dos (2) tubos de mezcla maestra (uno (E6) y uno (E5)), un (1) tubo de extracción [E7] y una (1) tira de reactivos individual. Extraiga la cantidad de material necesario de las bolsas o cajas. Para guardar las bolsas abiertas de tubos de mezcla maestra o extracción, elimine el exceso de aire de la bolsa y cierre el cierre rápido.

1. Etiquete un tubo de muestras BD MAX MDR-TB (tapón transparente) con código de barras con el identificador de la muestra correcto. No tape el código de barras 2D, ni escriba ni coloque la etiqueta sobre él.
Para cada muestra de esputo sin tratar o sedimento de esputo: (Las etapas 2 a 7 describen el uso de BD MAX STR [no suministrado]. Consulte el prospecto de BD MAX STR para obtener más información).
2. Deje que la muestra se equilibre a temperatura ambiente.
3. Abra con cautela la tapa del recipiente hermético de recogida de esputo con cuidado de no derramarlo.
4. Abra con cuidado el BD MAX STR Tube y añada el volumen necesario para que la proporción final de STR:muestra sea 2:1.
5. Tape el recipiente de recogida y agite enérgicamente (no en agitador vórtex) la solución 10 veces (arriba y abajo equivale a una vez).
6. Incube a temperatura ambiente durante 5 minutos y vuelva a agitar enérgicamente 10 veces.
7. Incube la muestra tratada con BD MAX STR a temperatura ambiente durante 25 minutos.
8. Quite el tapón del BD MAX MDR-TB Sample Tube y conserve el tapón duro si va a almacenar la muestra.
9. Con la pipeta de transferencia suministrada, transfiera 2,5 ml de la muestra tratada con STR a un BD MAX MDR-TB Sample Tube etiquetado. Vuelva a comprobar que el identificador de la muestra que figura en el tubo de muestras BD MAX MDR-TB coincide con la etiqueta del recipiente de recogida.
10. Cierre el BD MAX MDR-TB Sample Tube con un tapón con membrana azul
11. Repita las etapas 1 a 10 para preparar muestras adicionales para el análisis, antes de manipular otras muestras.
12. Continúe en la sección "Funcionamiento del sistema BD MAX" para realizar el análisis BD MAX MDR-TB en el sistema BD MAX.

Operación del sistema BD MAX

NOTA: consulte las instrucciones detalladas en el Manual del usuario del sistema BD MAX⁸ (consulte la sección Operación).

NOTA: el análisis del kit BD MAX MDR-TB se debe realizar inmediatamente después de la transferencia de la muestra tratada con STR al tubo de muestras descrita anteriormente (consulte "Preparación de las muestras", paso 9).

1. Encienda el sistema BD MAX (si no está encendido) e introduzca su <user name> (nombre de usuario) y <password> (contraseña) para iniciar la sesión.
2. Es necesario cambiarse los guantes antes de manipular los reactivos y las tarjetas.
3. Extraiga el número necesario de tiras de reactivos individuales del kit BD MAX MDR-TB. Golpee suavemente cada tira de reactivos individuales sobre una superficie dura para asegurarse de que todos los líquidos queden en el fondo de los tubos.
4. Extraiga de las bolsas protectoras el número necesario de tubos de extracción y tubos de mezcla maestra del kit BD MAX MDR-TB.
5. Elimine el exceso de aire de las bolsas y ciérrelas con el cierre rápido.
6. Por cada muestra que se vaya a analizar, coloque una (1) tira de reactivos individuales en la gradilla del sistema BD MAX, empezando por la posición 1 de la gradilla A.
7. Monte un (1) tubo de extracción (E7) (envoltorio metalizado blanco) en la posición 1 de cada tira de reactivos individual, como se muestra en la figura 1.
8. Monte un (1) tubo de BD MAX MDR-TB Master Mix (E6) (envoltorio metalizado verde) en la posición 2 de cada tira de reactivos individual, como se muestra en la figura 1.
9. Monte un (1) tubo de BD MAX MDR-TB Master Mix (E5) (envoltorio metalizado azul) en la posición 4 de cada tira de reactivos individual, como se muestra en la figura 1.

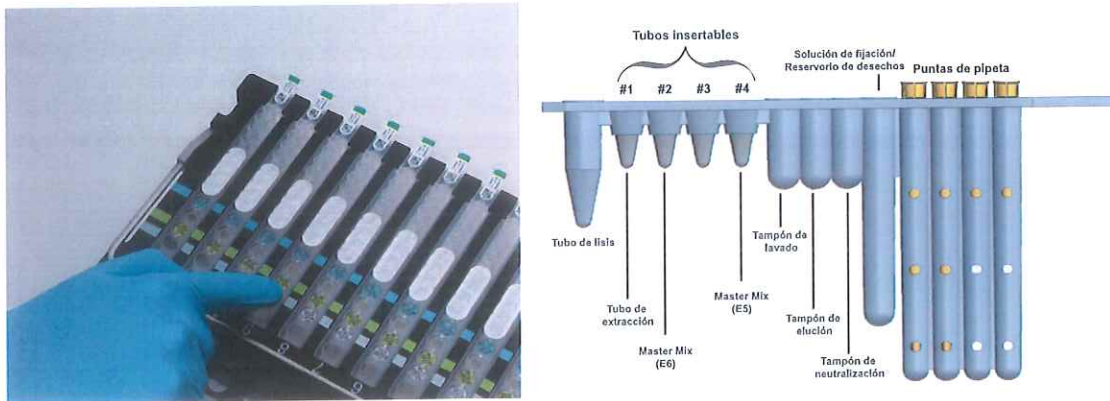


Figura 1: Colocación de tubos BD MAX MDR-TB Extraction Tubes y BD MAX MDR-TB Master Mix en las tiras de reactivos individuales

10. Haga clic en el icono Serie y, a continuación, en Inventario. Introduzca el número de lote del kit BD MAX MDR-TB (por motivos de trazabilidad de lotes) escaneando el código de barras o introduciéndolo manualmente (situado en la caja exterior).
NOTA: repita el paso 10 cada vez que utilice un lote de kit nuevo.
11. Vaya a Lista de trabajo. En el menú desplegable, seleccione <BD MAX MDR TB 70>.
12. En la lista de trabajo, introduzca el ID del tubo de muestras de BD MAX MDR-TB, el ID de paciente y el número de acceso (si procede) de forma manual o escaneando el código de barras con el lector.
13. En el menú desplegable, seleccione el número de lote del kit correspondiente (situado en la caja exterior del kit BD MAX MDR-TB).
14. Repita las etapas 11 a 13 con los tubos de muestras restantes.
15. Coloque los tubos de tampón de muestras en las gradillas del sistema BD MAX correspondientes a las tiras de reactivos individuales que ha montado en los pasos 6–9.
NOTA: coloque los tubos de muestras en la gradilla de muestras con las etiquetas de código de barras 1D hacia fuera (esto facilita la lectura de los tubos de muestras durante el registro de las muestras).
16. Coloque el número necesario de tarjetas de PCR BD MAX en el sistema BD MAX (consulte la figura 2):
 - Cada tarjeta de PCR BD MAX tiene capacidad para 12 muestras.
 - El sistema BD MAX seleccionará automáticamente la posición y la fila en la tarjeta de PCR BD MAX cada vez que se ejecute. Las tarjetas de PCR BD MAX se pueden usar varias veces hasta que se hayan empleado todas las pistas.
 - Para aprovechar al máximo las tarjetas de PCR BD MAX, en el modo de 2000 muestras, seleccione Asistente de serie en la pestaña Lista de trabajo para ver las asignaciones de pista.
 - Consulte el manual del usuario del sistema BD MAX⁸ para obtener información detallada.



Figura 2: Carga de las tarjetas de PCR BD MAX

17. Cargue las gradillas en el sistema BD MAX (consulte la figura 3).



Figura 3: Carga de las gradillas en el sistema BD MAX

18. Cierre la tapa del sistema BD MAX y haga clic en <Iniciar> para iniciar el procesamiento.
19. Al finalizar la serie, compruebe los resultados inmediatamente o conserve los tubos de muestras a 2–28 °C durante un máximo de 72 horas después del tratamiento con STR hasta que se hayan comprobado los resultados.
- NOTA: sustituya el tapón con membrana por un tapón duro antes almacenar la muestra.
- NOTA: los tubos de muestras BD MAX MDR-TB preparados se pueden almacenar a 2–28 °C durante un máximo de 72 horas. Si se obtiene un resultado indeterminado (IND), no resuelto (UNR) o incompleto (INC) o si se produce un error en un control externo, se debe repetir la prueba del tubo de muestras preparado dentro de este plazo (consulte la sección Procedimiento de repetición de la prueba).
- NOTA: si se produce un fallo del control externo, repita el análisis de todas las muestras con controles externos recién preparados (consulte la sección “Control de calidad”).

CONTROL DE CALIDAD

Los procedimientos de control de calidad sirven para monitorizar el rendimiento de la prueba. Los laboratorios deben establecer el número, el tipo y la frecuencia de las pruebas de los materiales de control de conformidad con las pautas o requisitos de la normativa local, provincial, estatal, federal o nacional o de los organismos de acreditación, con el fin de monitorizar la eficacia de todo el proceso analítico. Para conocer las pautas de control de calidad generales, el usuario puede consultar los documentos MM3⁹ y EP12¹⁰ del CLSI.

1. BD no suministra los materiales para controles externos. El software del sistema BD MAX no utiliza controles externos positivos ni negativos para interpretar los resultados de las pruebas de las muestras. Los controles externos se tratan como si fuesen muestras de pacientes. Se requiere BD MAX STR para preparar los controles externos. (Consulte en la tabla de la sección “Interpretación de los resultados” la interpretación de los resultados de los análisis de control externo).
2. Se deberá ejecutar por lo menos un (1) control externo positivo y un (1) control externo negativo a diario hasta lograr una validación correcta del proceso en el sistema BD MAX System en cada entorno de laboratorio. Si se realizan las pruebas de control con menor frecuencia, se deberá hacer de conformidad con toda la normativa aplicable.
3. El control positivo externo está destinado a monitorizar un fallo sustancial de los reactivos. El control negativo externo se utiliza para detectar la contaminación (o el arrastre) de los reactivos o del entorno por los ácidos nucleicos diana.
4. Las cepas de control se deben analizar conforme a las pautas o los requisitos de la normativa local, estatal, provincial o federal, o de las organizaciones de acreditación competentes, para supervisar la eficacia de todo el proceso de análisis.
5. Se recomiendan distintos tipos de controles externos para permitir al usuario seleccionar el más adecuado en función de la calidad de su laboratorio.
 - a. Los controles negativos externos deben contener 2,5 ml de solución STR (2 partes STR: 1 parte agua desionizada).
 - b. Control externo positivo: una suspensión de cualquier microorganismo del complejo *M. tuberculosis* verificado adquirido comercialmente o mediante procedimientos de aislamiento en cultivo o una muestra caracterizada previamente de la que se sepa que es positiva.

Si se usan microorganismos de control:

- a. Deje crecer el organismo en caldo 7H9 o en caldo MGIT, complementado con OADC a 37 °C. Deje crecer hasta una turbidez de aproximadamente $\geq 0,5$ McFarland (normalmente, de 7 a 10 días, pero puede tardar más tiempo según la cepa).
- b. Retire el cultivo líquido mediante centrifugación durante 10 minutos a 3000 g.
- c. Vuelva a poner en suspensión el organismo en solución salina tamponada con fosfato (PBS).
- d. Transfiera la suspensión a un tubo estéril que contenga hasta diez (10) microesferas de 3–5 mm. Agite en vórtex el cultivo durante aproximadamente 30 segundos.
- e. Permita que la suspensión sedimente durante aproximadamente 5 minutos para permitir que las partículas de mayor tamaño lleguen al fondo del tubo.

- f. Transfiera la suspensión a un nuevo tubo estéril, evitando los grumos de la parte inferior del tubo y asegurándose de que la turbidez permanezca a $\geq 0,5$ McFarland.
- 1) Las dimensiones del tubo deberían ser específicas para el nefelómetro.
- g. Realice diluciones en serie y coloque el organismo en placas de agar (agar 7H10 o 7H11) para su cuantificación. Deje incubar las placas de agar a 37 °C durante 2 a 4 semanas.
- h. Tras la cuantificación del organismo, diluya el organismo a una concentración de 1×10^5 UFC/ml en PBS.
- 1) Puede prepararse la suspensión hasta obtener la dilución final y luego dividirla en alícuotas de 300 μ l que pueden congelarse y utilizarse para análisis de rutina.
- i. Agregue 2,25 ml de solución STR (2 partes STR: 1 parte agua desionizada) al tubo de la muestra.
- j. Añada 250 μ l de la dilución final al tubo de muestras BD MAX MDR y vuelva a tapar el tubo con un tapón con membrana azul.
- k. Procese el control externo como si fuera una muestra de paciente según el procedimiento indicado en la sección "Funcionamiento del sistema BD MAX".
6. Los controles externos deberán generar los resultados previstos (positivos para el control positivo externo y negativos para el control negativo externo) sin que falle ningún control externo (con resultado "No resuelto" o "Indeterminado"). Consulte en la tabla siguiente para ver resultados aceptables de control externo positivo:

Organismo <i>M. tuberculosis</i> o muestra caracterizada	Resultado de la prueba
Sensible a RIF y sensible a INH	MTB detectada, Resistencia a RIF NO detectada, Resistencia a INH NO detectada
Sensible a RIF/Resistente a INH	MTB detectada, Resistencia a RIF NO detectada, Resistencia a INH detectada
Resistente a RIF/Sensible a INH	MTB detectada, Resistencia a RIF detectada, Resistencia a INH NO detectada
Resistente a RIF/Resistente a INH	MTB detectada, Resistencia a RIF detectada, Resistencia a INH detectada

- a. Un control externo negativo con un resultado positivo indica un problema de manipulación o contaminación de las muestras. Revise las técnicas de manipulación de las muestras para evitar que se puedan mezclar o contaminar. Un control externo positivo con un resultado negativo indica un problema de manipulación o preparación de las muestras. Revise la técnica de manipulación/preparación de las muestras.
- b. Un control externo con un resultado No resuelto, Indeterminado o Incompleto indica la presencia de un fallo en un reactivo o en el sistema BD MAX. Compruebe si el monitor del sistema BD MAX tiene mensajes de error Consulte la sección Solución de problemas del Manual del usuario del sistema BD MAX[®] para conocer la interpretación de los códigos de advertencia y error. Si el problema persiste, utilice reactivos de una bolsa sin abrir o utilice un nuevo kit BD MAX MDR-TB.
- c. Cada BD MAX MDR-TB Extraction Tube contiene un control de procesamiento de muestras, que es un plásmido con una secuencia de ADN diana sintético. El control de procesamiento de muestras se extrae, eluye y amplifica junto con todo el ADN diana presente en la muestra procesada. El control de procesamiento de muestras controla la eficacia de la captura, el lavado y la elución de ADN durante las etapas de procesamiento de la muestra, así como la eficacia de la amplificación y la detección del ADN diana durante el análisis de PCR. Si el control de procesamiento de muestras no se ajusta a los criterios de aceptación, el resultado de la muestra será no resuelto. No obstante, se notificarán los resultados MTB positivos ("MTB detectada"). Repita el análisis de cualquier muestra que dé como resultado No resuelto siguiendo las indicaciones de la sección "Procedimiento de repetición de la prueba" que figura más adelante.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Los resultados están disponibles en la pestaña <Resultados> de la ventana <Resultados> del monitor del sistema BD MAX. El software del sistema BD MAX interpreta automáticamente los resultados de las pruebas. Se indican los resultados de cada uno de los análisis y del control de procesamiento de muestras. El resultado de una prueba puede ser MTB Detected (MTB detectada), MTB Low POS (MTB POS baja), MTB NOT Detected (MTB NO detectada), RIF Resistance Detected (Resistencia a RIF detectada), RIF Resistance NOT Detected (Resistencia a RIF NO detectada), RIF Resistance UNREPORTABLE (Resistencia a RIF NO REGISTRABLE), INH Resistance Detected (Resistencia a INH detectada) (también se notifican *katG Mut Detected [Mut. katG NO detectada]; katG Mut Detected [Mut. katG detectada]; inhApr Mut NOT detected [Mut. inhApr NO detectada]; inhApr Mut Detected [Mut. inhApr detectada]*, INH Resistance NOT Detected (Resistencia a INH NO detectada), INH Resistance UNREPORTABLE (Resistencia a INH NO REGISTRABLE) o UNR (unresolved) (UNR [no resuelto]) en función del estado de amplificación de la diana y del control de procesamiento de las muestras. Los resultados IND (Indeterminado) o INC (Incompleto) se deben a un fallo del sistema BD MAX. La interpretación de los resultados de BD MAX MDR-TB se describe en la tabla 1 a continuación.

Tabla 1: Interpretación de los resultados de la prueba BD MAX MDR-TB

RESULTADO DE LA PRUEBA NOTIFICADO		INTERPRETACIÓN DEL RESULTADO
MTB detectada		Detectado ADN del complejo <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
MTB POS baja		Detectado ADN del complejo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> pero con resultados de resistencia no mensurables; las sondas del promotor ≥ 2 RRDR ^a , <i>katG</i> o <i>inhA</i> no dieron una señal, indicativo de carga bacteriana baja
MTB NO detectada		No detectado ADN del complejo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> y detectado control de procesamiento de muestras
Resistencia a RIF detectada		Se han detectado una o más mutaciones en el RRDR ^a
Resistencia a RIF NO detectada		No se han detectado mutaciones en el RRDR ^a
Resistencia a RIF NO REGISTRABLE		Se ha detectado ADN del complejo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> pero con resultados de resistencia a RIF no mensurables; una sola sonda de <i>rpoB</i> no dio una señal y las sondas <i>rpoB</i> restantes se presentaron como señales de tipo silvestre
INH Resistance Detected (Resistencia a INH detectada) ^c	Mut. <i>katG</i> NO detectada	Se ha detectado ADN resistente a INH; no se han detectado mutaciones en la diana de la prueba de <i>katG</i>
	Mut. <i>katG</i> detectada	Se ha detectado ADN resistente a INH; se han detectado una o más mutaciones en la diana de la prueba de <i>katG</i>
	Mut. <i>inhApr</i> ^b NO detectada	Se ha detectado ADN resistente a INH; no se han detectado mutaciones en la diana de la prueba de la región promotora de <i>inhA</i>
	Mut. <i>inhApr</i> ^b detectada	Se ha detectado ADN resistente a INH; se han detectado mutaciones en la diana de la prueba de la región promotora de <i>inhA</i>
Resistencia a INH NO detectada		No se han detectado mutaciones en las dianas de la prueba de la región promotora de <i>katG</i> e <i>inhA</i>
Resistencia a INH NO REGISTRABLE		Se ha detectado ADN del complejo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> pero con resultados de resistencia a INH no mensurables; la sonda de la región promotora de <i>katG</i> o <i>inhA</i> no dio una señal y la otra señal se presentó como de tipo silvestre
MTB no resuelto (MTB UNR)		No se ha detectado ADN del complejo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> ni control de procesamiento de muestras (indica error de los reactivos o muestra inhibidora)
Indeterminado (IND)		Indeterminado debido a un fallo del sistema BD MAX (con código de advertencia o error ^d)
Incompleto (INC)		Serie incompleta (con código de advertencia o error ^d)

^a RRDR = región de determinación de resistencia a rifampicina (región 81 bp del gen *rpoB*, codones 507-533)

^b región promotora de *inhApr* = región promotora de *inhA*

^c Si la resistencia a *katG* o *inhApr* (Mut. NO detectada o Mut. detectada) no se notifica con el resultado de resistencia detectada a INH, significa que esa diana no será registrable. La sonda de la prueba de esa diana no dio una señal.

^d Para conocer la interpretación de los códigos de advertencia y error, consulte la sección "Solución de problemas" del Manual del usuario del sistema BD MAX.⁸

PROCEDIMIENTO DE REPETICIÓN DE LA PRUEBA

NOTA: en el tubo de muestras BD MAX MDR-TB hay volumen suficiente para repetir una vez la prueba. Para tubos de muestras de BD MAX MDR-TB preparados almacenados a 2–28 °C, la repetición de la prueba se debe realizar en un plazo de 72 horas tras el tratamiento con BD MAX STR inicial de la muestra. La muestra de esputo STR tratada restante puede utilizarse para repetir la prueba en un plazo de 72 horas desde su recogida si se conserva a 2–28 °C.

NOTA: Las muestras nuevas pueden analizarse con las muestras repetidas en la misma serie.

Resultado de MTB POS baja

Los resultados de MTB POS baja se obtienen si las muestras son MTB positivas y hay pérdida de señal para ≥ 2 sondas diana de resistencia que señalen una carga bacteriana entre los límites de detección de las pruebas de determinación de resistencia y detección de MTB.

La prueba se puede repetir como se indica anteriormente. Sin embargo, existe la probabilidad de que los resultados de resistencia no se registren ya que la carga bacteriana de la muestra podría estar por debajo de los límites de detección para las pruebas RIF y/o INH.

El análisis de las muestras puede repetirse a partir de los tubos de muestras correspondientes en el plazo definido anteriormente. Repita el análisis siguiendo los pasos de la sección "Funcionamiento del sistema BD MAX". El resto de la muestra de esputo también se puede usar para repetir la prueba preparando un nuevo tubo de muestras en los plazos de tiempo definidos anteriormente. Vuelva a empezar desde la sección "Preparación de las muestras".

Resultado de resistencia a RIF o INH no registrable

Se pueden obtener resultados de resistencia no registrables si hay pérdida de señal para una sonda diana de resistencia. En tal caso, es necesario repetir la prueba como se ha descrito anteriormente.

El análisis de las muestras puede repetirse a partir de los tubos de muestras correspondientes en el plazo definido anteriormente. Repita el análisis siguiendo los pasos de la sección "Funcionamiento del sistema BD MAX". El resto de la muestra de esputo también se puede usar para repetir la prueba preparando un nuevo tubo de muestras en los plazos de tiempo definidos anteriormente. Vuelva a empezar desde la sección Preparación de las muestras.

Resultado MTB no resuelto

Pueden obtenerse resultados de MTB no resuelta si existe una inhibición asociada a la muestra o si falla un reactivo, dado que esto impide la amplificación correcta de la diana y/o el control de procesamiento de muestras. Si el control de procesamiento de muestras no se amplifica, el resultado de la muestra será MTB UNR. En tal caso, es necesario repetir la prueba como se ha descrito anteriormente.

El análisis de las muestras puede repetirse a partir de los tubos de muestras correspondientes en el plazo definido anteriormente. Repita el análisis siguiendo los pasos de la sección "Funcionamiento del sistema BD MAX". El resto de la muestra tratada con STR también se puede usar para repetir el análisis preparando un nuevo tubo de muestras en los plazos de tiempo definidos anteriormente. Vuelva a empezar desde la sección Preparación de las muestras.

Resultado Indeterminado

Se puede obtener un resultado Indeterminado (IND) si se produce un fallo del sistema. El análisis de las muestras puede repetirse a partir de los tubos de muestras correspondientes en el plazo definido anteriormente. Repita el análisis siguiendo los pasos de la sección "Funcionamiento del sistema BD MAX". El resto de la muestra tratada con STR, preparada en un tubo de muestras nuevo, también se puede usar para repetir el análisis en el plazo de tiempo definido anteriormente. En tal caso, comience en la sección "Preparación de las muestras". Para obtener información sobre la interpretación de los mensajes de advertencia o códigos de error, consulte el Manual del usuario del sistema BD MAX[®] (sección "Solución de problemas").

Resultado Incompleto

Puede obtenerse un resultado Incompleto (INC) en el caso de que se no se haya completado la preparación de la muestra o la PCR. El análisis de las muestras puede repetirse a partir de los tubos de muestras correspondientes en el plazo definido anteriormente. Repita el análisis siguiendo los pasos de la sección "Funcionamiento del sistema BD MAX". El resto de la muestra tratada con STR, preparada en un tubo de muestras nuevo, también se puede usar para repetir el análisis en el plazo de tiempo definido anteriormente. En tal caso, comience en la sección "Preparación de las muestras". Consulte la interpretación de los mensajes de códigos de advertencia o error en el Manual del usuario del sistema BD MAX[®] (sección Solución de problemas).

Error del control externo

Las pruebas de los controles externos deben generar los resultados previstos. Si es necesario repetir el análisis de las muestras debido a un resultado incorrecto del control externo, se deberán repetir a partir de los tubos de muestras correspondientes junto con controles externos recién preparados y en los plazos de tiempo definidos anteriormente. Repita el análisis siguiendo los pasos de la sección "Funcionamiento del sistema BD MAX".

LIMITACIONES DEL PROCEDIMIENTO

- Este producto solo debe utilizarlo personal capacitado de laboratorio con el sistema BD MAX.
- Este producto está indicado para su uso solo con esputo sin tratar y sedimentos concentrados preparados a partir de esputo inducido o expectorado y tratados con BD MAX STR.
- Se pueden producir resultados erróneos por una recogida, manipulación o conservación incorrectas de las muestras, un error técnico o una confusión de las muestras, o porque el número de microorganismos de la muestra esté por debajo de la sensibilidad analítica de la prueba.
- Si el resultado de la prueba BD MAX MDR-TB es IND, INC o UNR, se deberá repetir la prueba.
- Se observó interferencia con la prueba the BD MAX MDR-TB en la presencia de mucina a niveles superiores a 1,5 % m/v (Tabla 24, sección de características de rendimiento).
- Un resultado positivo de BD MAX MDR-TB no indica necesariamente la presencia de organismos viables. Sin embargo, indica la presencia de ADN diana.
- Las mutaciones o los polimorfismos en las regiones de fijación de los cebadores o de las sondas pueden afectar a la detección de variantes diana nuevas o desconocidas, lo que genera un resultado incorrecto con la prueba BD MAX MDR-TB.
- Igual que sucede con todas las pruebas basadas en PCR, es posible detectar la presencia de niveles sumamente bajos de la diana, incluso por debajo del límite de detección (LdD) de la prueba, pero los resultados pueden no ser reproducibles.
- Pueden producirse resultados negativos falsos a causa de pérdidas de ácidos nucleicos debidas a una recogida, un transporte o un almacenamiento incorrectos de las muestras, o debido a una lisis bacteriana incorrecta. El control de procesamiento de muestras se ha añadido al test con el fin de ayudar a identificar las muestras que contienen inhibidores de la amplificación de la PCR y como control de la integridad de los reactivos y del sistema de la prueba en su conjunto. El control de procesamiento de muestras no indica si el ácido nucleico se ha perdido debido a procesos inadecuados de recogida, transporte o conservación de las muestras, ni si la lisis de las células bacterianas ha sido correcta.
- Los resultados de la prueba BD MAX MDR-TB pueden verse afectados o no por un tratamiento médico simultáneo, que puede reducir la cantidad de diana presente.
- Este es un test cualitativo y no proporciona valores cuantitativos ni indica la cantidad de microorganismos presentes.
- No se ha evaluado el rendimiento de la prueba BD MAX MDR-TB con muestras de pacientes pediátricos.

VALORES PREVISTOS

La tasa de positividad de las muestras que son positivas para *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), resistencia a la rifampicina (RIF) y resistencia a isoniazida (también conocido como hidrácido de ácido isonicotínico) (INH) depende de la población de pacientes. Entre los factores se incluye el país de origen. En el estudio clínico de BD MAX MDR-TB (marzo de 2016-agosto de 2017) se recogieron prospectivamente un total de 761 esputos de países conocidos por tener una alta incidencia de casos de TB y MDR-TB y, posteriormente, se congelaron. Cada muestra de esputo se dividió en dos (2) partes: una para procesar por el método de digestión NALC/NaOH⁷ (procesada) y la otra para su consideración como muestra sin tratar (sin digestión). Se realizó la prueba de BD MAX MDR-TB en ambas partes. La tasa de positividad para MTB se calculó sobre 635 esputos sin tratar más los 674 esputos procesados que cumplían en los niveles de muestra y niveles de BD MAX MDR-TB con un resultado registrable (Tabla 2). La tasa de positividad para RIF se calculó sobre 316 esputos sin tratar más los 334 esputos procesados que cumplían en los niveles de muestra y niveles de BD MAX MDR-TB con un resultado registrable para RIF. La tasa de positividad para INH se obtuvo a partir de los 327 esputos sin tratar más los 338 esputos procesados que cumplían en los niveles de muestra y niveles de BD MAX MDR-TB con un resultado registrable para INH. Estas muestras se obtuvieron de 6 países.

Tabla 2: Positividad de BD MAX MDR-TB congelada por país de origen del esputo

País de recogida	Tipo de muestra	Tasa de positividad MAX		
		MTB	RIF	INH
Malí	Esputo sin tratar	43,0 % (92/214)	4,2 % (3/72)	8,3 % (6/72)
	Esputo procesado	41,0 % (87/212)	5,6 % (4/71)	9,6 % (7/73)
México	Esputo sin tratar	100 % (5/5)	0,0 % (0/5)	0,0 % (0/5)
	Esputo procesado	75,0 % (6/8)	0,0 % (0/6)	0,0 % (0/6)
República de Moldavia	Esputo sin tratar	94,3 % (82/87)	28,2 % (20/71)	43,9 % (36/82)
	Esputo procesado	96,6 % (84/87)	33,3 % (25/75)	43,0 % (34/79)
Rusia	Esputo sin tratar	87,5 % (14/16)	50,0 % (5/10)	36,4 % (4/11)
	Esputo procesado	81,3 % (13/16)	33,3 % (3/9)	40,0 % (4/10)
Sudáfrica	Esputo sin tratar	69,2 % (72/104)	0,0 % (0/65)	1,6 % (1/64)
	Esputo procesado	67,3 % (70/104)	1,5 % (1/68)	1,6 % (1/64)
Uganda	Esputo sin tratar	51,9 % (107/206)	1,1 % (1/91)	3,3 % (3/91)
	Esputo procesado	53,7 % (131/244)	0,0 % (0/103)	2,9 % (3/104)
Desconocido	Esputo sin tratar	66,7 % (2/3)	0,0 % (0/2)	0,0 % (0/2)
	Esputo procesado	66,7 % (2/3)	0,0 % (0/2)	0,0 % (0/2)
Total	Esputo sin tratar	58,9 % (374/635)	9,2 % (29/316)	15,3 % (50/327)
	Esputo procesado	58,3 % (393/674)	9,9 % (33/334)	14,5 % (49/338)

En un segundo estudio clínico de BD MAX MDR-TB (mayo de 2017-marzo de 2018) se recogieron prospectivamente un total de 1063 esputos aptos de países conocidos por tener una alta incidencia de casos de TB y MDR-TB. Cada muestra de esputo fresca se dividió en dos (2) partes, una para procesar por el método de digestión NALC/NaOH⁷ (procesada) y una parte para su consideración como muestra sin tratar (sin digestión). Se realizó la prueba de BD MAX MDR-TB en ambas partes. La tasa de positividad para MTB se calculó sobre 953 esputos sin tratar y los 965 esputos procesados que cumplían en los niveles de muestra y niveles de BD MAX MDR-TB con un resultado registrable (tabla 3). La tasa de positividad para RIF se calculó sobre los 255 esputos sin tratar y los 236 esputos procesados que cumplían en los niveles de muestra y niveles de BD MAX MDR-TB con un resultado registrable para RIF. La tasa de positividad para INH se obtuvo a partir de los 256 esputos sin tratar y los 233 esputos procesados que cumplían en los niveles de muestra y niveles de BD MAX MDR-TB con un resultado registrable para INH. Estas muestras se obtuvieron de cuatro países.

Karina Valeria Traverso
Co-Directora Técnica / Apoderada
M.N. 14.733 - M.P. 20.293
Becton Dickinson Argentina SR



Tabla 3: Positividad de BD MAX MDR-TB fresca por país de origen del esputo

País de recogida	Tipo de muestra	Tasa de positividad MAX		
		MTBC	RIF	INH
India	Esputo sin tratar	42,3 % (52/123)	4,4 % (2/45)	9,3 % (4/43)
	Esputo procesado	43,5 % (54/124)	2,5 % (1/40)	10,0 % (4/40)
Perú	Esputo sin tratar	49,6 % (125/252)	13,1 % (16/122)	15,4 % (19/123)
	Esputo procesado	49,0 % (124/253)	14,5 % (17/117)	14,2 % (16/113)
Sudáfrica	Esputo sin tratar	10,4 % (33/318)	0,0 % (0/22)	0,0 % (0/23)
	Esputo procesado	12,1 % (39/322)	4,5 % (1/22)	5,0 % (1/20)
Uganda	Esputo sin tratar	28,8 % (75/260)	3,0 % (2/66)	4,5 % (3/67)
	Esputo procesado	26,7 % (71/266)	3,5 % (2/57)	5,0 % (3/60)
Total	Esputo sin tratar	29,9 % (285/953)	7,8 % (20/255)	10,2 % (26/256)
	Esputo procesado	29,8 % (288/965)	8,9 % (21/236)	10,3 % (24/233)

Se calcularon el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) hipotéticos, que se representan en las tablas 4 y 6 para MTB, resistencia a RIF y resistencia a INH, respectivamente. Estos cálculos se basan en la prevalencia hipotética y en la especificidad y la sensibilidad globales obtenidas en comparación con los métodos de referencia del estudio.

Tabla 4: Valor predictivo positivo y negativo hipotético fresco para *M. tuberculosis* por tipo de esputo

Tipo de muestra MAX	MTBC			VPP		VPN	
	Prevalencia	Sensibilidad global	Especificidad global	Estimación	IC del 95 %	Estimación	IC del 95 %
Esputo sin tratar	1 %	92,6 % (275/297) (89,0 %, 95,1 %)	98,6 % (584/592) (97,4 %, 99,3 %)	40,9 %	(26,6 %, 60,7 %)	99,9 %	(99,9 %, 100 %)
	2,5 %			63,7 %	(47,9 %, 79,7 %)	99,8 %	(99,7 %, 99,9 %)
	5 %			78,3 %	(65,3 %, 88,9 %)	99,6 %	(99,4 %, 99,7 %)
	10 %			88,4 %	(79,9 %, 94,4 %)	99,2 %	(98,8 %, 99,5 %)
	15 %			92,4 %	(86,3 %, 96,4 %)	98,7 %	(98,1 %, 99,2 %)
	20 %			94,5 %	(90,0 %, 97,5 %)	98,2 %	(97,3 %, 98,8 %)
	25 %			95,8 %	(92,3 %, 98,1 %)	97,6 %	(96,4 %, 98,4 %)
	30 %			96,7 %	(93,9 %, 98,5 %)	96,9 %	(95,5 %, 98,0 %)
	40 %			97,9 %	(96,0 %, 99,0 %)	95,2 %	(93,1 %, 96,9 %)
	50 %			98,6 %	(97,3 %, 99,4 %)	93,0 %	(90,0 %, 95,4 %)
Esputo procesado	1 %	89,2 % (263/295) (85,1 %, 92,2 %)	96,5 % (583/604) (94,7 %, 97,7 %)	20,6 %	(14,8 %, 28,9 %)	99,9 %	(99,8 %, 99,9 %)
	2,5 %			39,7 %	(30,6 %, 50,8 %)	99,7 %	(99,6 %, 99,8 %)
	5 %			57,4 %	(47,5 %, 67,9 %)	99,4 %	(99,2 %, 99,6 %)
	10 %			74,0 %	(65,6 %, 81,7 %)	98,8 %	(98,3 %, 99,1 %)
	15 %			81,9 %	(75,2 %, 87,7 %)	98,1 %	(97,4 %, 98,6 %)
	20 %			86,5 %	(81,1 %, 91,0 %)	97,3 %	(96,3 %, 98,1 %)
	25 %			89,5 %	(85,1 %, 93,1 %)	96,4 %	(95,1 %, 97,4 %)
	30 %			91,7 %	(88,0 %, 94,5 %)	95,4 %	(93,8 %, 96,7 %)
	40 %			94,5 %	(92,0 %, 96,4 %)	93,0 %	(90,7 %, 95,0 %)
	50 %			96,2 %	(94,5 %, 97,6 %)	89,9 %	(86,7 %, 92,7 %)

Tabla 5: Valor predictivo positivo y negativo hipotético en fresco para la resistencia a la rifampicina (RIF) de *M. tuberculosis* por tipo de esputo

Tipo de muestra MAX	RIF			VPP		VPN	
	Prevalencia	Sensibilidad global	Especificidad global	Estimación	IC del 95 %	Estimación	IC del 95 %
Esputo sin tratar	1 %	94,1 % (16/17) (73,0 %, 99,0 %)	98,5 % (202/205) (95,8 %, 99,5 %)	39,4 %	(18,9 %, 73,9 %)	99,9 %	(99,7 %, 100 %)
	2,5 %			62,3 %	(37,2 %, 87,8 %)	99,8 %	(99,3 %, 100 %)
	5 %			77,2 %	(54,8 %, 93,6 %)	99,7 %	(98,5 %, 100 %)
	10 %			87,7 %	(71,9 %, 96,9 %)	99,3 %	(96,9 %, 100 %)
	15 %			91,9 %	(80,3 %, 98,0 %)	99,0 %	(95,2 %, 100 %)
	20 %			94,1 %	(85,2 %, 98,6 %)	98,5 %	(93,3 %, 100 %)
	25 %			95,5 %	(88,5 %, 98,9 %)	98,0 %	(91,3 %, 99,9 %)
	30 %			96,5 %	(90,8 %, 99,2 %)	97,5 %	(89,0 %, 99,9 %)
	40 %			97,7 %	(93,9 %, 99,5 %)	96,2 %	(83,9 %, 99,9 %)
	50 %			98,5 %	(95,8 %, 99,6 %)	94,4 %	(77,7 %, 99,8 %)
Esputo procesado	1 %	93,8 % (15/16) (71,7 %, 98,9 %)	97,4 % (191/196) (94,2 %, 98,9 %)	27,1 %	(14,2 %, 51,3 %)	99,9 %	(99,7 %, 100 %)
	2,5 %			48,5 %	(29,5 %, 72,8 %)	99,8 %	(99,2 %, 100 %)
	5 %			65,9 %	(46,2 %, 84,6 %)	99,7 %	(98,4 %, 100 %)
	10 %			80,3 %	(64,5 %, 92,1 %)	99,3 %	(96,7 %, 100 %)
	15 %			86,6 %	(74,2 %, 94,8 %)	98,9 %	(94,9 %, 100 %)
	20 %			90,2 %	(80,3 %, 96,3 %)	98,4 %	(92,9 %, 100 %)
	25 %			92,5 %	(84,5 %, 97,2 %)	97,9 %	(90,8 %, 99,9 %)
	30 %			94,0 %	(87,5 %, 97,8 %)	97,3 %	(88,5 %, 99,9 %)
	40 %			96,1 %	(91,6 %, 98,6 %)	95,9 %	(83,1 %, 99,9 %)
	50 %			97,4 %	(94,2 %, 99,1 %)	94,0 %	(76,6 %, 99,8 %)

Tabla 6: Valor predictivo positivo y negativo hipotético en fresco para la resistencia a la isoniazida (INH) de *M. tuberculosis* por tipo de esputo

Tipo de muestra MAX	INH			VPP		VPN	
	Prevalencia	Sensibilidad global	Especificidad global	Estimación	IC del 95 %	Estimación	IC del 95 %
Esputo sin tratar	1 %	81,5 % (22/27) (63,3 %, 91,8 %)	100 % (205/205) (98,2 %, 100 %)	100 %	(33,9 %, 100 %)	99,8 %	(99,6 %, 99,9 %)
	2,5 %			100 %	(56,5 %, 100 %)	99,5 %	(99,0 %, 99,8 %)
	5 %			100 %	(72,7 %, 100 %)	99,0 %	(98,0 %, 99,7 %)
	10 %			100 %	(84,9 %, 100 %)	98,0 %	(95,9 %, 99,3 %)
	15 %			100 %	(89,9 %, 100 %)	96,8 %	(93,7 %, 98,9 %)
	20 %			100 %	(92,7 %, 100 %)	95,6 %	(91,3 %, 98,4 %)
	25 %			100 %	(94,4 %, 100 %)	94,2 %	(88,7 %, 97,9 %)
	30 %			100 %	(95,6 %, 100 %)	92,6 %	(86,0 %, 97,4 %)
	40 %			100 %	(97,1 %, 100 %)	89,0 %	(79,8 %, 96,0 %)
	50 %			100 %	(98,1 %, 100 %)	84,4 %	(72,4 %, 94,1 %)



Esputo procesado	1 %	84,0 % (21/25) (65,3 %, 93,6 %)	100 % (188/188) (98,0 %, 100 %)	100 %	(32,5 %, 100 %)	99,8 %	(99,6 %, 100 %)
	2,5 %			100 %	(55,0 %, 100 %)	99,6 %	(99,1 %, 99,9 %)
	5 %			100 %	(71,5 %, 100 %)	99,2 %	(98,1 %, 99,8 %)
	10 %			100 %	(84,1 %, 100 %)	98,3 %	(96,1 %, 99,5 %)
	15 %			100 %	(89,4 %, 100 %)	97,3 %	(94,0 %, 99,2 %)
	20 %			100 %	(92,3 %, 100 %)	96,2 %	(91,7 %, 98,9 %)
	25 %			100 %	(94,1 %, 100 %)	94,9 %	(89,3 %, 98,5 %)
	30 %			100 %	(95,3 %, 100 %)	93,6 %	(86,6 %, 98,1 %)
	40 %			100 %	(96,9 %, 100 %)	90,4 %	(80,6 %, 97,1 %)
	50 %			100 %	(97,9 %, 100 %)	86,2 %	(73,5 %, 95,7 %)

CARACTERÍSTICAS DE RENDIMIENTO

Rendimiento clínico

Las características de rendimiento clínico de la prueba BD MAX MDR-TB se determinaron en un estudio de investigación multicéntrico. El estudio utilizó muestras congeladas recogidas prospectivamente obtenidas de 761 pacientes de seis países conocidos por tener una alta incidencia de casos de TB y MDR-TB. Se inscribió a los participantes del estudio si se sospechaba que tenían tuberculosis (TB), tenían al menos 18 años y, o bien no habían recibido tratamiento antituberculoso, o bien habían recibido menos de tres (3) días de tratamiento en los últimos seis (6) meses. Las muestras congeladas se enviaron a BD, donde se dividieron aleatoriamente y se enviaron a dos (2) centros en los que cada muestra de esputo se dividió en dos (2) partes: una parte para procesar por el método digestivo NALC/NaOH⁷ (procesada) y la otra parte para su consideración como muestra sin tratar (sin digestión). Un total de tres (3) centros aplicaron el método de referencia (RM) al esputo procesado, que fueron microscopía fluorescente (exclusivamente con fines de estratificación), cultivo líquido seguido de prueba de sensibilidad farmacológica (DST) y un test de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) Cepheid® Xpert MTB/RIF. Para MTB y RIF, bien el cultivo/DST o el NAAT debían ser positivos para obtener un RM positivo. Ambos métodos debían ser negativos para obtener un RM negativo. Para INH, el RM fue solo el cultivo/DST. Dos (2) de los otros centros realizaron la prueba BD MAX MDR-TB en las partes procesadas y sin tratar de las muestras. Un total de 761 pacientes proporcionaron muestras de su esputo. Se excluyeron del estudio muestras debido a la incorrecta manipulación y procesamiento de la muestra, la cantidad inadecuada de muestras recibida, la ausencia de resultados BD MAX correspondientes y un volumen de esputo inferior a 1,5 ml. Un total de 643 muestras de esputo sin tratar y 678 muestras de esputo procesadas de 686 pacientes cumplían con los niveles de BD MAX MDR-TB. De ellas, 596 esputos sin tratar y 635 esputos procesados de 645 pacientes también tenían un método de referencia adecuado y fueron incluidos en los cálculos de características de rendimiento. En total, se incluyeron 384 varones, 256 mujeres y 5 individuos para los que no se registró el sexo en las características de rendimiento. Se retiraron de los cálculos de datos clínicos las muestras que daban un resultado de RM no apto o ausencia de dicho resultado, o la ausencia de un resultado de BD MAX. Se repitió cualquier resultado BD MAX inicial no registrable.

La tabla 7 resume la sensibilidad y la especificidad por tipo de muestra y estado de frotis para MTB. Las tablas 8 y 9 resumen la sensibilidad y la especificidad por tipo de muestra para resistencia a RIF e INH.

Tabla 7: Sensibilidad y especificidad frente a MTB congelada en comparación con el RM compuesto (cultivo más NAAT)

	Esputo sin tratar	Esputo procesado
Sensibilidad	98,3 %	99,2 %
Frotis positivo	(229/233) (95,7 %, 99,3 %)	(245/247) (97,1 %, 99,8 %)
Sensibilidad	88,5 %	90,3 %
Frotis negativo	(131/148) (82,4 %, 92,7 %)	(139/154) (84,6 %, 94,0 %)
Sensibilidad global	94,5 % (360/381) (91,7 %, 96,4 %)	95,8 % (384/401) (93,3 %, 97,3 %)
Especificidad global	94,9 % (204/215) (91,1 %, 97,1 %)	97,0 % (227/234) (94,0 %, 98,5 %)

De los 360 resultados positivos verdaderos de MTB con esputos sin tratar, 106 tenían un método de referencia de RIF no evaluable. De las 254 muestras MTB positivas verdaderas y con un RM de RIF evaluable, 15 y 13 muestras tenían un resultado inicial de MTB POS baja y Resistencia a RIF no registrable, respectivamente. Tras la repetición válida, 7 y 4 muestras dieron otra vez un resultado de MTB POS baja y Resistencia a RIF no registrable, respectivamente.

De los 384 resultados positivos verdaderos de MTB con esputos procesados, 118 tenían un método de referencia de RIF no evaluable. De las 266 muestras MTB positivas verdaderas y con un RM de RIF evaluable, 24 y 11 muestras tenían un resultado inicial de MTB POS baja y Resistencia a RIF no registrable, respectivamente. Tras la repetición válida, 11 y 2 muestras dieron otra vez un resultado de MTB POS baja y Resistencia a RIF no registrable, respectivamente.

Tabla 8: Rendimiento global de RIF congelada en comparación con el RM compuesto (cultivo/DST más NAAT)

	Esputo sin tratar	Esputo procesado
Sensibilidad global	100 % (26/26) (87,1 %, 100 %)	100 % (30/30) (88,6 %, 100 %)
Especificidad global	100 % (206/206) (98,2 %, 100 %)	99,1 % (214/216) (96,7 %, 99,7 %)

De los 360 resultados positivos verdaderos de MTB con esputos sin tratar, 107 tenían un método de referencia de INH no evaluable. De las 253 muestras MTB positivas verdaderas y con un RM de INH evaluable, 14 y 2 muestras tenían un resultado inicial de MTB POS baja y Resistencia a INH no registrable, respectivamente. Tras la repetición válida, 7 y 0 muestras dieron otra vez un resultado de MTB POS baja y Resistencia a INH no registrable, respectivamente.

De los 384 resultados positivos verdaderos de MTB con esputos procesados, 115 tenían un método de referencia de INH no evaluable. De las 269 muestras MTB positivas verdaderas y con un RM de INH evaluable, 29 y 3 muestras tenían un resultado inicial de MTB POS baja y Resistencia a INH no registrable, respectivamente. Tras la repetición válida, 15 y 2 muestras dieron otra vez un resultado de MTB POS baja y Resistencia a INH no registrable, respectivamente.

Tabla 9: Rendimiento global de INH congelada en comparación con el RM (cultivo/DST)

	Esputo sin tratar	Esputo procesado
Sensibilidad global	100 % (43/43) (91,8 %, 100 %)	100 % (41/41) (91,4 %, 100 %)
Especificidad global	100 % (199/199) (98,1 %, 100 %)	100 % (209/209) (98,2 %, 100 %)

Un total de 643 muestras de esputo sin tratar y 678 muestras de esputo procesadas se basaron en muestras de esputo y resultados de BD MAX MDR-TB aptos. Se repitió un resultado inicial de BD MAX MDR-TB no registrable. La tabla 10 resume las tasas de resultados de MTB No resuelto, Indeterminado e Incompleto por tipo de muestra.

Tabla 10: Tasas de MTB UNR, IND, INC congelados y no registrables combinados por tipo de esputo

Tipo de muestra	MTB No resuelto (UNR)		Indeterminado (IND)		Incompleto (INC)		Total no notificable (UNR+IND+INC)	
	Inicial (IC del 95 %)	Repetición válida (IC del 95 %)	Inicial (IC del 95 %)	Repetición válida (IC del 95 %)	Inicial (IC del 95 %)	Repetición válida (IC del 95 %)	Inicial (IC del 95 %)	Repetición válida (IC del 95 %)
Esputo sin tratar	2,5 % (16/643)	0,2 % (1/636)	3,1 % (20/643)	0,0 % (0/636)	0,0 % (0/643)	0,0 % (0/636)	5,6 % (36/643)	0,2 % (1/636)
	(1,5 %, 4,0 %)	(0,0 %, 0,9 %)	(2,0 %, 4,8 %)	(0,0 %, 0,6 %)	(0,0 %, 0,6 %)	(0,0 %, 0,6 %)	(4,1 %, 7,7 %)	(0,0 %, 0,9 %)
Esputo procesado	0,7 % (5/678)	0,0 % (0/674)	1,2 % (8/678)	0,0 % (0/674)	0,0 % (0/678)	0,0 % (0/674)	1,9 % (13/678)	0,0 % (0/674)
	(0,3 %, 1,7 %)	(0,0 %, 0,6 %)	(0,6 %, 2,3 %)	(0,0 %, 0,6 %)	(0,0 %, 0,6 %)	(0,0 %, 0,6 %)	(1,1 %, 3,3 %)	(0,0 %, 0,6 %)

Las características de rendimiento clínico de la prueba BD MAX MDR-TB se determinaron en un segundo estudio de investigación multicéntrico. El estudio utilizó muestras frescas recogidas prospectivamente de cuatro países conocidos por tener una alta incidencia de casos de TB y MDR-TB. Se inscribió a los participantes del estudio en el grupo de detección de casos si se sospechaba que tenían tuberculosis (TB), tenían al menos 18 años de edad y, o bien no habían recibido tratamiento antituberculoso, o bien habían recibido menos de tres (3) días de tratamiento en los últimos seis (6) meses. Se inscribió a los participantes del estudio en el grupo de TB farmacorresistente si se sospechaba que tenían tuberculosis (TB), tenían al menos 18 años y cumplían al menos uno de los criterios siguientes: i) TB pulmonar conocida, con sospecha de fallo del tratamiento, ii) antecedentes de TB farmacorresistente y de tratamiento anti-TB durante 3 meses o más, iii) TB pulmonar confirmada mediante microbiología con resistencia a RIF documentada que habían recibido tratamiento anti-TB durante 31 días o menos.

Las características de rendimiento de MTB se determinaron únicamente para la población del grupo de detección de casos. Para la determinación de las características de rendimiento de resistencia a RIF e INH se combinaron ambas poblaciones. Cada muestra de esputo fresca se dividió en dos (2) partes: una parte para procesar por el método digestivo NALC/NaOH⁷ (procesada) y la otra parte para su consideración como muestra sin tratar (sin digestión). Cada uno de los cuatro (4) centros aplicaron la prueba BD MAX MDR-TB a las partes procesadas y sin tratar de las muestras y el método de referencia (RM) al esputo procesado, que consistió en cultivo líquido seguido de una prueba de sensibilidad farmacológica (DST) y un test de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) Cepheid Xpert MTB/RIF. BD realizó una secuenciación bidireccional de una región del gen *rpoB* para confirmar los resultados de resistencia a RIF detectados en el NAAT. Para MTB, bien el cultivo o el NAAT debían ser positivos para obtener un RM positivo. Ambos métodos debían ser negativos para obtener un RM negativo. Para la resistencia a RIF, bien el DST o el NAAT, seguido por secuenciación bidireccional, debían ser positivos para obtener un RM positivo. Ambos métodos debían ser negativos para obtener un RM negativo. Para INH, el RM fue solo el cultivo/DST. Se realizaron tinciones de Ziehl-Neelsen y auramina O en partes procesadas y sin tratar.

En total, se inscribieron 1091 y 11 sujetos en el estudio en el grupo de detección de casos y en el grupo de TB farmacorresistente, respectivamente. Del total, 1076 y 10 sujetos cumplían los criterios del protocolo en el grupo de detección de casos y en el grupo de TB farmacorresistente, respectivamente. Un total de 1053 y 10 pacientes del grupo de detección de casos y del grupo de TB farmacorresistente, respectivamente, proporcionaron una muestra de esputo que cumplía los requisitos. Algunas muestras se excluyeron del estudio debido a su manipulación y procesamiento inadecuados, a una cantidad de muestra insuficiente y a la ausencia de resultados de BD MAX correspondientes. Además, una muestra era demasiado vieja para el análisis. Un total de 1033 muestras de esputo sin tratar y 1034 muestras de esputo procesadas cumplieron los requisitos de BD MAX MDR-TB. De ellas, se incluyeron 889 esputos sin tratar y 899 esputos procesados de 911 pacientes en los cálculos de características de rendimiento. Se incluyeron 489 varones y 422 mujeres en las características de rendimiento. Se retiraron de los cálculos de datos clínicos las muestras que daban un resultado de RM no apto o ausencia de dicho resultado, o la ausencia de un resultado de BD MAX. Se repitió cualquier resultado BD MAX inicial no registrable.

En la tabla 11 se resume la prevalencia obtenida para cada diana por país.

Tabla 11: Prevalencia en fresco de resistencia a MTB, RIF e INH por país

País de recogida	Prevalencia de RM					
	MTB	RIF	INH	Solo resistente a RIF (sensible a INH) ^a	Solo resistente a INH (sensible a RIF) ^a	Resistente a RIF y resistente a INH ^a
India	43,6 % (58/133)	4,9 % (2/41)	14,0 % (7/50)	0,0 % (0/41)	9,8 % (4/41)	4,9 % (2/41)
Perú	56,6 % (151/267)	11,5 % (15/130)	15,6 % (22/141)	3,1 % (4/129)	7,8 % (10/129)	7,8 % (10/129)
Sudáfrica	10,6 % (34/320)	3,8 % (1/26)	3,4 % (1/29)	0,0 % (0/26)	0,0 % (0/26)	3,8 % (1/26)
Uganda	33,7 % (88/261)	2,9 % (2/68)	3,9 % (3/77)	2,9 % (2/68)	4,4 % (3/68)	0,0 % (0/68)
Total	33,7 % (331/981)	7,5 % (20/265)	11,1 % (33/297)	2,3 % (6/264)	6,4 % (17/264)	4,9 % (13/264)

^a El denominador es todas las muestras que dan un resultado POS/NEG registrable para el RM de RIF compuesto (cultivo/DST más NAAT y secuenciación bidireccional) y el RM de INH (cultivo/DST).

En las tablas 12 y 13 se resume el rendimiento de MTB estratificado mediante métodos de tinción de auramina O y Ziehl-Neelsen cuando el método se aplica al esputo sin tratar y procesado, respectivamente.

Tabla 12: Sensibilidad en fresco a MTB estratificada mediante métodos de tinción de auramina O y Ziehl-Neelsen cuando el método de tinción se aplicó al esputo sin tratar

Métodos de tinción aplicados al esputo sin tratar	Método de auramina O ^a		Método de Ziehl-Neelsen ^b	
	Prueba BD MAX MDR-TB realizada en		Prueba BD MAX MDR-TB realizada en	
	Esputo sin tratar	Esputo procesado	Esputo sin tratar	Esputo procesado
	Tanto por ciento (IC del 95 %)	Tanto por ciento (IC del 95 %)	Tanto por ciento (IC del 95 %)	Tanto por ciento (IC del 95 %)
Sensibilidad frotis pos.	100 % (178/178) (97,9 %, 100 %)	100 % (176/176) (97,9 %, 100 %)	100 % (149/149) (97,5 %, 100 %)	100 % (147/147) (97,5 %, 100 %)
Sensibilidad frotis neg.	81,5 % (97/119) (73,6 %, 87,5 %)	73,1 % (87/119) (64,5 %, 80,3 %)	85,1 % (126/148) (78,5 %, 90,0 %)	78,4 % (116/148) (71,1 %, 84,2 %)

^aNo se obtuvieron resultados de frotis para 3 muestras con un método de referencia negativo.

^bNo se obtuvieron resultados de frotis para 2 muestras con un método de referencia negativo.

Tabla 13: Sensibilidad en fresco a MTB estratificada mediante métodos de tinción de auramina O y Ziehl-Neelsen cuando el método de tinción se aplicó al esputo procesado

Método de tinción aplicado al esputo procesado	Método de auramina O ^a		Método de Ziehl-Neelsen ^b	
	Prueba BD MAX MDR-TB realizada en		Prueba BD MAX MDR-TB realizada en	
	Esputo sin tratar	Esputo procesado	Esputo sin tratar	Esputo procesado
	Tanto por ciento (IC del 95 %)	Tanto por ciento (IC del 95 %)	Tanto por ciento (IC del 95 %)	Tanto por ciento (IC del 95 %)
Sensibilidad frotis pos.	99,1 % (214/216) (96,7 %, 99,7 %)	99,5 % (213/214) (97,4 %, 99,9 %)	99,5 % (193/194) (97,1 %, 99,9 %)	99,5 % (191/192) (97,1 %, 99,9 %)
Sensibilidad frotis neg.	75,3 % (61/81) (64,9 %, 83,4 %)	61,7 % (50/81) (50,8 %, 71,6 %)	79,6 % (82/103) (70,8 %, 86,3 %)	69,9 % (72/103) (60,5 %, 77,9 %)

^aNo se obtuvieron resultados de frotis para 2 muestras con un método de referencia negativo.

^bNo se obtuvieron resultados de frotis para 3 muestras con un método de referencia negativo.

La tabla 14 resume la sensibilidad y la especificidad por tipo de muestra y centros de análisis de recogida para MTB. Las tablas 15 y 16 resumen la sensibilidad y la especificidad por tipo de muestra para resistencia a RIF e INH.

Tabla 14: La sensibilidad y la especificidad en fresco a MTB en comparación con el RM compuesto (cultivo más NAAT)

Centro	Esputo sin tratar		Esputo procesado	
	Sensibilidad	Especificidad	Sensibilidad	Especificidad
	Tanto por ciento (IC del 95 %)	Tanto por ciento (IC del 95 %)	Tanto por ciento (IC del 95 %)	Tanto por ciento (IC del 95 %)
Sudáfrica	91,2 % (31/34) (77,0 %, 97,0 %)	99,3 % (265/267) (97,3 %, 99,8 %)	84,8 % (28/33) (69,1 %, 93,3 %)	95,9 % (260/271) (92,9 %, 97,7 %)
Uganda	92,2 % (71/77) (84,0 %, 96,4 %)	98,7 % (148/150) (95,3 %, 99,6 %)	87,0 % (67/77) (77,7 %, 92,8 %)	98,7 % (153/155) (95,4 %, 99,6 %)
India	98,0 % (49/50) (89,5 %, 99,6 %)	95,6 % (65/68) (87,8 %, 98,5 %)	92,0 % (46/50) (81,2 %, 96,8 %)	91,3 % (63/69) (82,3 %, 96,0 %)
Perú	91,2 % (124/136) (85,2 %, 94,9 %)	99,1 % (106/107) (94,9 %, 99,8 %)	90,4 % (122/135) (84,2 %, 94,3 %)	98,2 % (107/109) (93,6 %, 99,5 %)
General	92,6 % (275/297) (89,0 %, 95,1 %)	98,6 % (584/592) (97,4 %, 99,3 %)	89,2 % (263/295) (85,1 %, 92,2 %)	96,5 % (583/604) (94,7 %, 97,7 %)

De los 275 más 3 resultados positivos verdaderos de MTB con esputos sin tratar del grupo de detección de casos y del grupo de resistencia, 44 tenían un método de referencia de RIF compuesto no evaluable. De las 234 muestras con resultados positivos verdaderos de MTB con un RM de RIF evaluable, 16 y 3 muestras tenían un resultado inicial de MTB POS baja y Resistencia a RIF no registrable, respectivamente. Tras la repetición válida, 9 y 2 muestras dieron otra vez un resultado de MTB POS baja y Resistencia a RIF no registrable, respectivamente.

De los 263 más 3 resultados positivos verdaderos de MTB con esputos procesados del grupo de detección de casos y el grupo de resistencia, 36 tenían un método de referencia de RIF compuesto no evaluable. De las 230 muestras con resultados positivos verdaderos de MTB con un RM de RIF evaluable, 28 y 4 muestras tenían un resultado inicial de MTB POS baja y Resistencia a RIF no registrable, respectivamente. Tras la repetición válida, 13 y 1 muestras dieron otra vez un resultado de MTB POS baja y Resistencia a RIF no registrable, respectivamente.

Tabla 15: Rendimiento global de RIF en fresco en comparación con el RM compuesto de cultivo/DST más NAAT y secuenciación bidireccional

	Espuito sin tratar	Espuito procesado
Sensibilidad global	94,1 % (16/17) ^a (73 %, 99 %)	93,8 % (15/16) ^b (71,7 %, 98,9 %)
Especificidad global	98,5 % (202/205) (95,8 %, 99,5 %)	97,4 % (191/196) (94,2 %, 98,9 %)

^aDe las 17 muestras resistentes a RIF, 7 fueron sensibles a RIF DST o no evaluables, pero con Xpert MTB/RIF se detectó resistencia a RIF y la secuenciación bidireccional confirmó la resistencia. Las muestras con resistencia detectada fueron L511P, D516Y, D516F, H526N y L533P.

^bDe las 16 muestras resistentes a RIF, 6 fueron sensibles a RIF DST, pero con Xpert MTB/RIF se detectó resistencia a RIF y la secuenciación bidireccional confirmó la resistencia. Las muestras con resistencia detectada fueron L511P, D516Y, D516F y L533P.

De los 275 más 3 resultados positivos verdaderos de MTBC con esputos sin tratar del grupo de detección de casos y el grupo de resistencia, 26 tenían un método de referencia de INH no evaluable. De las 252 muestras positivas verdaderas de MTBC con un RM de INH evaluable, 22 y 8 muestras tenían un resultado inicial de MTBC POS baja y Resistencia a INH no registrable, respectivamente. Tras la repetición válida, 17 y 2 muestras dieron otra vez un resultado de MTBC POS baja y Resistencia a INH no registrable, respectivamente.

De los 263 más 3 resultados positivos verdaderos de MTB con esputos procesados del grupo de detección de casos y el grupo de resistencia, 23 tenían un método de referencia de INH no evaluable. De las 243 muestras positivas verdaderas de MTB con un RM de INH evaluable, 35 y 12 muestras tenían un resultado inicial de MTB POS baja y Resistencia a INH no registrable, respectivamente. Tras la repetición válida, 19 y 10 muestras dieron otra vez un resultado de MTB POS baja y Resistencia a INH no registrable, respectivamente.

Tabla 16: Rendimiento global de INH en fresco en comparación con el RM (cultivo/DST)

	Espuito sin tratar	Espuito procesado
Sensibilidad global	81,5 % (22/27) (63,3 %, 91,8 %)	84 % (21/25) (65,3 %, 93,6 %)
Especificidad global	100 % (205/205) (98,2 %, 100 %)	100 % (188/188) (98 %, 100 %)

Un total de 1033 muestras de esputo sin tratar y 1034 muestras de esputo procesadas se basaron en muestras de esputo y resultados de BD MAX MDR-TB aptos. Se repitió un resultado inicial de BD MAX MDR-TB no registrable. La tabla 17 resume las tasas de resultados de MTB No resuelto, Indeterminado e Incompleto por tipo de muestra.

Tabla 17: Tasa de MTB UNR, IND, INC y total de no registrables en fresco por tipo de esputo

Tipo de muestra	MTB No resuelto (UNR)		Indeterminado (IND)		Incompleto (INC)		Total no notificable (UNR+IND+INC)	
	Inicial (IC del 95 %)	Repetición válida (IC del 95 %)	Inicial (IC del 95 %)	Repetición válida (IC del 95 %)	Inicial (IC del 95 %)	Repetición válida (IC del 95 %)	Inicial (IC del 95 %)	Repetición válida (IC del 95 %)
Espuito sin tratar	3,8 % (39/1033) (2,8 %, 5,1 %)	1,0 % (10/1020) (0,5 %, 1,8 %)	2,8 % (29/1033) (2,0 %, 4,0 %)	0,6 % (6/1020) (0,3 %, 1,3 %)	0,6 % (6/1033) (0,3 %, 1,3 %)	0,6 % (6/1020) (0,3 %, 1,3 %)	7,2 % (74/1033) (5,7 %, 8,9 %)	2,2 % (22/1020) (1,4 %, 3,2 %)
Espuito procesado	2,7 % (28/1034) (1,9 %, 3,9 %)	0,3 % (3/1022) (0,1 %, 0,9 %)	1,3 % (13/1034) (0,7 %, 2,1 %)	0,1 % (1/1022) (0,0 %, 0,6 %)	0,7 % (7/1034) (0,3 %, 1,4 %)	0,4 % (4/1022) (0,2 %, 1,0 %)	4,6 % (48/1034) (3,5 %, 6,1 %)	0,8 % (8/1022) (0,4 %, 1,5 %)

Inclusividad analítica

En este estudio se incluyeron diversas cepas de las dianas de la prueba BD MAX TB-MDR. Como criterios de selección de las cepas se tuvieron en cuenta aislados de resistencia y susceptibles a rifampicina e isoniazida de diferentes ubicaciones geográficas. En este estudio se incluyeron una combinación de organismos cuantificados, lisados térmicos de células (adquiridos mediante recogida pública de Belgian Coordinated Collections of Microorganisms/Instituto de Medicina Tropical (BCCM/ITM)) y ADN genómico. Se analizaron 44 cepas bien caracterizadas de *M. tuberculosis* para la detección de RIF/INH con la prueba BD MAX MDR-TB (tablas 18 y 19). Las cepas analizadas para la inclusividad de especies del complejo de *M. tuberculosis* fueron: *M. africanum*, *M. bovis*, *M. caprae*, *M. cannetti*, *M. microti*, *M. pinnipedii* (tabla 20).

Tabla 18: Análisis de resistencia con la prueba BD MAX MDR-TB con lisados térmicos de células

ID de cepa	Origen	Resistencia a la rifampicina ^a		Resistencia a la isoniacida ^b			Resultado de BD MAX MDR-TB
		R/S	Codón RRDR	R/S	Codón <i>katG</i>	<i>inhApr</i> nucleótido	
041679	Nepal	R	Ser512Gly Ser531Trp	R	Ser315Thr	WT	Resistencia a RIF e INH detectada Mut. <i>katG</i> detectada Mut. <i>inhApr</i> NO detectada
971524	Bangladés	R	Met515Ile Asp516Tyr	S	WT	WT	Resistencia a RIF detectada
980166	Bangladés	R	Ser509Arg His526Arg	S	WT	WT	Resistencia a RIF detectada
970472	Bangladés	S	WT	R	Ser315Ile	WT	Resistencia a INH detectada Mut. <i>katG</i> detectada Mut. <i>inhApr</i> NO detectada
041204	Corea del Sur	R	Asp516Val	R	WT	C-15T	Resistencia a RIF e INH detectada Mut. <i>katG</i> NO detectada Mut. <i>inhApr</i> detectada
041207	Corea del Sur	R	Ser531Leu	R	WT	G-9A	Resistencia a RIF e INH detectada Mut. <i>katG</i> NO detectada Mut. <i>inhApr</i> detectada
041226	Corea del Sur	R	Leu511 Pro	R	Ser315Thr	WT	Resistencia a RIF e INH detectada Mut. <i>katG</i> detectada <i>inhApr</i> NO detectada
041203	Corea del Sur	S	WT	R	Ser315Thr	WT	Resistencia a INH detectada Mut. <i>katG</i> detectada <i>inhApr</i> NO detectada
042763	Filipinas	R	Ser531Leu	R	WT	C-15T	Resistencia a RIF e INH detectada Mut. <i>katG</i> NO detectada Mut. <i>inhApr</i> detectada
000440	Kazajistán	R	Ser531Trp	R	Ser315Thr	WT	Resistencia a RIF e INH detectada Mut. <i>katG</i> detectada <i>inhApr</i> NO detectada
020115	Georgia	S	WT	R	WT	C-15T	Resistencia a INH detectada Mut. <i>katG</i> NO detectada Mut. <i>inhApr</i> detectada
042928	España	S	WT	R	Ser315Asn	WT	Resistencia a INH detectada Mut. <i>katG</i> detectada Mut. <i>inhApr</i> NO detectada
041668	Alemania	S	WT	R	Ser315Thr	C-15T	Resistencia a INH detectada Mut. <i>katG</i> detectada Mut. <i>inhApr</i> detectada
992092	Francia	R	Ser531Leu	R	Ser315Thr	WT	Resistencia a RIF e INH detectada Mut. <i>katG</i> detectada Mut. <i>inhApr</i> NO detectada
041655	Bolivia	R	Ser531Leu	R	Ser315Asn	WT	Resistencia a RIF e INH detectada Mut. <i>katG</i> detectada Mut. <i>inhApr</i> NO detectada
041290	Brasil	S	WT	R	Ser315Thr	WT	Resistencia a INH detectada Mut. <i>katG</i> detectada Mut. <i>inhApr</i> NO detectada

ID de cepa	Origen	Resistencia a la rifampicina ^a		Resistencia a la isoniacida ^b			Resultado de BD MAX MDR-TB
		R/S	Codón RRDR	R/S	Codón <i>katG</i>	<i>inhApr</i> nucleótido	
041281	Brasil	R	Asp516Val	S	Ser315Ser	WT	Resistencia a RIF e INH detectada ^c Mut. <i>katG</i> detectada Mut. <i>inhApr</i> NO detectada
041289	Brasil	R	His526Arg	R	Ser315Thr	C-15T	Resistencia a RIF e INH detectada Mut. <i>katG</i> detectada Mut. <i>inhApr</i> detectada
042611	Perú	R	His526Arg	R	Ser315Asn	WT	Resistencia a RIF e INH detectada Mut. <i>katG</i> detectada Mut. <i>inhApr</i> NO detectada
040850	Sudáfrica	R	Leu533Pro	R	Ser315Thr	T-8G	Resistencia a RIF e INH detectada Mut. <i>katG</i> detectada Mut. <i>inhApr</i> detectada
041086	Ruanda	R	Ser531Leu	R	Ser315Thr	C-15T	Resistencia a RIF e INH detectada Mut. <i>katG</i> detectada Mut. <i>inhApr</i> detectada
991451	Congo	R	Asp516Tyr	R	Ser315Thr	WT	Resistencia a RIF e INH detectada Mut. <i>katG</i> detectada Mut. <i>inhApr</i> NO detectada
021555	Burundi	S	WT	R	Ser315Thr	WT	Resistencia a INH detectada Mut. <i>katG</i> detectada Mut. <i>inhApr</i> NO detectada

^a R = resistente a rifampicina, S = sensible a rifampicina, WT = tipo silvestre, sin cambio de nucleótido o codón

^b R = resistente a isoniacida, S = sensible a isoniacida, WT = tipo silvestre, sin cambio de nucleótido o codón

^c Fenotípicamente susceptible a INH pero resistente a INH por secuencia de ADN y BD MAX MDR-TB

Tabla 19: Análisis de resistencia con prueba BD MAXTM MDR-TB con BD Mycobacterium aislados de almacén

ID de cepa	Resistencia a la rifampicina		Resistencia a la isoniacida			Resultado de BD MAX MDR-TB
	R/S	Codón RRDR	R/S	Codón <i>katG</i>	<i>inhApr</i> nucleótido	
TB006	R	Gln513Lys	R	WT	C-15T	Resistencia a RIF e INH detectada Mut. <i>katG</i> NO detectada Mut. <i>inhApr</i> detectada
TB007	R	Gln513Lys	R	WT	C-15T	Resistencia a RIF e INH detectada Mut. <i>katG</i> NO detectada Mut. <i>inhApr</i> detectada
TB009	R	Gln513Lys	S	WT	WT	Resistencia a RIF detectada
TB010	R	Ser531Leu	R	Ser315Thr	WT	Resistencia a RIF ^c e INH detectada Mut. <i>katG</i> detectada Mut. <i>inhApr</i> NO detectada
TB012 ^a	R	His526Tyr	R	Ser315Thr	WT	Resistencia a RIF e INH detectada Mut. <i>katG</i> detectada Mut. <i>inhApr</i> NO detectada
TB022	R	His526Tyr	S	WT	WT	Resistencia a RIF detectada
TB023	R	Asp516Tyr	R	Ser315Thr	WT	Resistencia a RIF e INH detectada Mut. <i>katG</i> detectada Mut. <i>inhApr</i> NO detectada
TB028	R	His526Tyr	R	Ser315Thr	C-15T	Resistencia a RIF e INH detectada Mut. <i>katG</i> detectada Mut. <i>inhApr</i> detectada
TB037	R	Asp516Val	R	Ser315Thr	WT	Resistencia a RIF e INH detectada Mut. <i>katG</i> detectada Mut. <i>inhApr</i> NO detectada
TB041	R	His526Asp	S	WT	WT	Resistencia a RIF detectada
TB047	R	delección de codón 519 (AAC)	S	WT	WT	Resistencia a RIF detectada

ID de cepa	Resistencia a la rifampicina		Resistencia a la isoniacida			Resultado de BD MAX MDR-TB
	R/S	Codón RRDR	R/S	Codón <i>katG</i>	<i>inhApr</i> nucleótido	
TB049	R	Asp516Val	S	WT	WT	Resistencia a RIF detectada, resistencia a INH no registrable ^b
TB053	R	Ser531Leu	R	Ser315Thr	WT	Resistencia a RIF e INH detectada Mut. <i>katG</i> detectada Mut. <i>inhApr</i> NO detectada
TB058	R	Asp516Val	R	Ser315Thr	WT	Resistencia a RIF e INH detectada Mut. <i>katG</i> detectada Mut. <i>inhApr</i> NO detectada
TB059	R	His526Asp	R	Ser315Thr	WT	Resistencia a RIF e INH detectada Mut. <i>katG</i> detectada Mut. <i>inhApr</i> NO detectada
TB062	R	His526Arg	S	WT	WT	Resistencia a RIF detectada
TB063	R	Gln513Glu	R	Ser315Thr	WT	Resistencia a RIF e INH detectada Mut. <i>katG</i> detectada Mut. <i>inhApr</i> NO detectada
TB094	R	Leu511Pro Ser512Thr	S	WT	WT	Resistencia a RIF detectada
TB112	R	His526Leu	R	Ser315Thr	WT	Resistencia a RIF detectada Mut. <i>katG</i> detectada Mut. <i>inhApr</i> NO detectada
TB121	S	WT	R	Ser315Asn	C-15T	Resistencia a INH detectada Mut. <i>katG</i> detectada Mut. <i>inhApr</i> detectada
TB123	S	WT	R	Ser315Thr	WT	Resistencia a INH detectada Mut. <i>katG</i> detectada Mut. <i>inhApr</i> NO detectada

^a ADN genómico

^b Fenotípicamente susceptible a INH pero INH no registrable por secuencia de ADN y BD MAX MDR-TB

^c El 20 % de las réplicas de análisis dieron un resultado de RIF no registrable para el aislado TB010 en la concentración analizada. La mutación Ser531Leu se detectó correctamente en el aislado TB053; por tanto, el TB010 no se analizó en mayores concentraciones.

Tabla 20: Inclusividad de *M. tuberculosis*

Microorganismo del complejo MTB	ID de cepa
<i>Mycobacterium africanum</i>	ATCC® 25420
<i>Mycobacterium bovis</i>	ATCC TMC 407
<i>Mycobacterium canettii</i>	BCCM/ITM C02321
<i>Mycobacterium caprae</i> ^b	ATCC BAA-824D-2
<i>Mycobacterium microti</i>	ATCC 35782
<i>Mycobacterium pinnipedii</i> ^a	BCCM/ITM 2015-00021

^a Lisado térmico de células

^b ADN genómico

Sensibilidad analítica

La sensibilidad analítica (límite de detección o LdD) de la prueba BD MAX MDR-TB se determinó del modo siguiente: Se prepararon y cuantificaron aislados de *M. tuberculosis* y del microorganismo *M. bovis* BCG (bacilo de Calmette-Guérin) antes de su inclusión en este estudio. Los microorganismos se transfirieron a un tubo de muestra que ya contenía esputo tratado con STR o una pastilla de esputo con un resultado negativo predeterminado para todas las dianas detectadas por la prueba BD MAX MDR-TB. Se analizó un LdD putativo para cada microorganismo con un mínimo de 36 réplicas por tipo de muestra (esputo o pastilla de esputo), utilizando 3 lotes de producción distintos de la prueba BD MAX MDR-TB. El LdD de un microorganismo específico se confirmó analizando al menos 20 réplicas adicionales con la concentración LdD determinada. La sensibilidad analítica (LdD) se definió como la menor concentración a la que se espera que el 95 % o más de todas las réplicas arrojen un resultado positivo (consulte la tabla 21).

Tabla 21: Límite de detección de la prueba BD MAX MDR-TB

Microorganismo (cepa)	LdD reclamado	Espuito (UFC/ml)	Pastilla de espuito (UFC/ml)
<i>M. bovis</i> (BCG)	MTBC	0,5	20
	Resistencia	3,75	
<i>M. tuberculosis</i> (H37Rv)	MTBC	0,25	
	Resistencia	6,0	

Especificidad analítica (reacciones cruzadas y exclusividad)

La prueba BD MAX MDR-TB se realizó en muestras con especies relacionadas filogenéticamente y otros microorganismos (bacterias, virus y levaduras) que pueden aparecer en las muestras de espuito. Las células bacterianas y levaduras se analizaron en tubos de tampón de muestras a $\geq 1 \times 10^6$ células/ml o UFC/ml y *Chlamydia* a $>1 \times 10^6$ CE/ml, en espuitos humanos tratados con STR. Las especies de virus, bacterias y levaduras no adquiridos fácilmente se sometieron a análisis *in silico* con cada diana de la prueba MDR-TB. En total, se analizaron 114 microorganismos que se enumeran en la tabla 22. Los microorganismos sometidos a análisis *in silico* se enumeran en la tabla 23. Todas las cepas bacterianas y levaduras analizadas produjeron resultados negativos con la prueba BD MAX MDR-TB.

Tabla 22: Resultados de especificidad de la prueba BD MAX MDR-TB (bacterias, levaduras y virus)

Microorganismo		
<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Legionella micdadei</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	<i>Leuconostoc mesenteroides</i>	<i>Providencia stuartii</i>
<i>Actinomyces israelii</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Rhodococcus equi</i>
<i>Actinomyces odontolyticus</i>	<i>Morganella morganii</i>	<i>Salmonella enterica</i>
<i>Bacillus cereus</i>	<i>Mycobacterium asiaticum</i>	<i>Serratia marcescens</i>
<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Mycobacterium avium</i>	<i>Shigella flexneri</i>
<i>Bacteroides fragilis</i>	<i>Mycobacterium celatum</i>	<i>Shigella sonnei</i>
<i>Bordetella parapertussi</i>	<i>Mycobacterium chelonae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Burkholderia cepacia</i>	<i>Mycobacterium fortuitum</i>	<i>Staphylococcus capitis</i>
<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Mycobacterium gastri</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Candida albicans</i>	<i>Mycobacterium gordonae</i>	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Candida glabrata</i>	<i>Mycobacterium intracellulare</i>	<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Candida krusei</i>	<i>Mycobacterium kansasii</i>	<i>Staphylococcus lugdunensis</i>
<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Mycobacterium phlei</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Candida tropicalis</i>	<i>Mycobacterium genavense</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i> Serovar H	<i>Mycobacterium malmoense</i>	<i>Streptococcus criceti</i>
<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Mycobacterium marinum</i>	<i>Streptococcus constellatus</i>
<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Mycobacterium mucogenicum</i>	<i>Streptococcus equi</i>
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	<i>Mycobacterium scrofulaceum</i>	<i>Streptococcus equinus</i>
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	<i>Mycobacterium simiae</i>	<i>Streptococcus gallolyticus</i>
<i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i>	<i>Mycobacterium smegmatis</i>	<i>Streptococcus gordonii</i>
<i>Corynebacterium xerosis</i>	<i>Mycobacterium szulgai</i>	<i>Streptococcus mitis</i>
<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Mycobacterium terrae</i>	<i>Streptococcus mutans</i>
<i>Eikenella corrodens</i>	<i>Mycobacterium thermoresistibile</i>	<i>Streptococcus oralis</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>Mycobacterium triviale</i>	<i>Streptococcus parasanguinis</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Mycobacterium xenopi</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Enterococcus avium</i>	<i>Mycobacterium ulcerans</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Streptococcus salivarius</i>
<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Neisseria mucosa</i>	<i>Streptococcus sanguinis</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Streptococcus uberis</i>
<i>Escherichia coli</i> productora de CTX-M-15 ESBL	<i>Neisseria lactamica</i>	<i>Streptococcus vestibularis</i>
<i>Fuseobacterium nucleatum</i>	<i>Neisseria sicca</i>	<i>Veillonella parvula</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Pasteurella multocida</i>	<i>Weissella paramesenteroides</i>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	<i>Pediococcus pentosaceus</i>	<i>Yersinia enterocolitica</i>

Microorganismo	
<i>Haemophilus parahaemolyticus</i>	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>
<i>Kingella kingae</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>
<i>Legionella pneumophila</i>	<i>Prevotella melaninogenica</i>

Tabla 23: Análisis *in silico* de BD MAX MDR-TB

Microorganismo	
Adenovirus	<i>Moraxella catarrhalis</i>
Virus de inmunodeficiencia humana	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Virus de la influenza humano (Tipo A)	<i>Mycobacterium abscessus</i>
Virus de la influenza humano (Tipo B)	<i>Mycobacterium flavescens</i>
Metapneumovirus humano	<i>Mycobacterium kumamotoense</i>
Virus de la parainfluenza humano Tipo 1	<i>Mycobacterium leprae</i>
Virus de la parainfluenza humano Tipo 2	<i>Mycobacterium obuense</i> ^a
Virus de la parainfluenza humano Tipo 3	<i>M. shimoidei</i> ^a
Virus de la parainfluenza humano Tipo 4	<i>Nocardia farcinica</i>
Virus de las paperas	<i>Nocardia brasiliensis</i>
Virus respiratorio sincitial	<i>Nocardia otitidiscaviarum</i>
Rinovirus	<i>Penicillium</i> spp.
Virus de la rubéola	<i>Rhizopus</i> spp.
Virus del sarampión	<i>Scedosporium</i> spp.
Virus de la varicela-zóster	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>Streptomyces anulatus</i>
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	<i>Tsukamurella</i> spp.
<i>Histoplasma capsulatum</i>	

^a Los cebadores necesarios para la amplificación del ADN diana en *M. obuense* y *M. shimoidei* también tienen varias discrepancias de emparejamiento de base, reduciendo así la eficiencia de la amplificación de estas dianas.

Sustancias causantes de interferencias

Se evaluaron treinta y cuatro (34) sustancias biológicas y químicas que ocasionalmente pueden estar presentes en esputo humano para determinar su posible interferencia con la prueba BD MAX MDR-TB. Se analizaron sustancias a los niveles descritos en la tabla 24 más abajo, tanto en presencia como en ausencia de *M. bovis* BCG a 2x el LdD de MTBC. De las 34 sustancias analizadas, solo una sustancia, mucina al 5 %, demostró inhibición en la prueba. Cuando la mucina se diluyó al 1,5 %, ya no se apreciaba inhibición. No se observaron otras interferencias notificables con las otras sustancias analizadas (consulte la tabla 24).

Tabla 24: Sustancias endógenas y exógenas analizadas con BD MAX MDR-TB

Sustancia	Resultado	Sustancia	Resultado
Lidocaína (12 µg/ml)	NI	Fenilefrina (50 % v/v)	NI
Mupirocina (5 % p/v)	NI	Oximetazolina (20 % v/v)	NI
Estreptomina (25 µg/ml)	NI	Spray nasal de cloruro sódico (100 %)	NI
Zanamivir (10 mg/ml)	NI	NaCl (5 % p/v)	NI
Sangre humana (40 % v/v)	NI	Benzocaína (5 % p/v)	NI
Acido gástrico (100 %)	NI	Guaifenesina (5 mg/ml)	NI
ADN humano (1,0E+6 células/ml)	NI	Cloruro de cetilpiridinio (0,5 %)	NI
Leucocitos humanos (100 % capa leucocítica)	NI	Nicotina (4 µg/ml)	NI
Mucina (5 %)	I ^a	Tobramicina (24 µg/ml)	NI
Listerina (20 % v/v)	NI	Amoxicilina (75,2 µg/ml)	NI
Epinefrina (1 mg/ml)	NI	Levofloxacino (5 mg/ml)	NI
Aceite del árbol del té (1 % v/v)	NI	Pentamidina (300 ng/ml)	NI
Hidrastis (100 %)	NI	Isoniazida (50 µg/ml)	NI

Sustancia	Resultado	Sustancia	Resultado
Sulfato de albuterol (100 µg/ml)	NI	Rifampicina (120 µg/ml)	NI
Budesonida (12,8 µg/ml)	NI	Pirazinamida (500 µg/ml)	NI
Fluticasona (5 µg/ml)	NI	Etambutol (60 µg/ml)	NI
Zicam (1 torunda/1,67 ml de muestra de esputo)	NI	Estreptomina (25 µg/ml)	NI

NI: No se produjo interferencia destacable con la prueba BD MAX MDR-TB.

I: Se produjo interferencia destacable con la prueba BD MAX MDR-TB.

^a Concentración máxima a la que no se observó interferencia de 1,5 % p/v.

Infección mixta/interferencia competitiva

El estudio de infección mixta/interferencia competitiva se diseñó para evaluar la capacidad de la prueba BD MAX MDR-TB para detectar resultados positivos bajos en presencia de microorganismos de tuberculosis no micobacteriana (NTM) que pueden estar presentes en esputo humano. Se analizaron cuatro (4) organismos a alta concentración (1×10^6 células/ml de esputo) mezclados con *M. bovis* BCG at 2x el LdD de MTBC. Los microorganismos analizados fueron *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii* y *M. malmoense*. MTBC fue detectado correctamente por la prueba BD MAX MDR-TB cuando se combinó con las preparaciones simuladas de infección mixta a concentración de diana alta.

Precisión

La precisión en el propio laboratorio se evaluó para la prueba BD MAX MDR-TB en un (1) centro. La prueba se realizó a lo largo de 12 días, con 2 series por día (realizadas cada una por 2 operadores) para un total de 24 series. Cada panel contenía un tipo silvestre de cepa de *M. tuberculosis* (sensible a RIF e INH) y se preparó en una matriz de esputo sin tratar. Se utilizaron las concentraciones siguientes como niveles de inoculación del microorganismo diana en cada miembro del panel:

- Resistencia positivo moderado (PM): ≥ 2 y $\leq 3x$ LdD
- MTB positivo moderado (PM): ≥ 2 y $\leq 3x$ LdD
- Resistencia positivo bajo (PB): ≥ 1 y $< 2x$ LdD
- MTB positivo bajo (PB): ≥ 1 y $< 2x$ LdD
- Negativo verdadero (NV): muestra negativa (sin diana)

Los resultados del estudio de precisión para muestras NV, de resistencia PM, MTB PM y de resistencia PM mostraron una concordancia del 100 % (tabla 25). Los resultados del estudio de precisión para muestras de resistencia PB mostraron un 98,6 % de concordancia. Todos los resultados iniciales no registrables, excepto uno, se repitieron de acuerdo con las instrucciones del prospecto del paquete. Las muestras que inicialmente dieron un resultado <MTB POS baja> dieron el resultado esperado tras la repetición.

Tabla 25: Resultados del estudio de precisión utilizando un lote de la prueba BD MAX MDR-TB

Categoría	Concordancia con los resultados previstos	
	<i>M. tuberculosis</i> (IC del 95 %)	Resistencia (IC del 95 %)
PM	100 % 72/72 (94,9–100,0)	100 % 72/72 (94,9–100,0)
PB	100 % 72/72 (94,9–100,0)	98,6 % 70/71 (92,4–99,8)
NV ^a	100 % 72/72 (94,9–100,0)	100 % 72/72 (94,9–100,0)

^a Para la categoría de negativo verdadero (NV), la concordancia obtenida indica el porcentaje de resultados negativos.

Reproducibilidad

El estudio de reproducibilidad entre instrumentos se realizó utilizando los mismos paneles descritos arriba para el estudio de precisión.

Se analizaron por triplicado muestras de cada categoría, en cinco (5) días diferentes, por dos (2) técnicos distintos, en tres (3) instrumentos diferentes utilizando un (1) lote de reactivos.

Para el estudio de reproducibilidad entre instrumentos, la concordancia porcentual global fue del 100 % para MTB PM, MTB PB, resistencia PM y NV. La concordancia porcentual global fue del 97,8 % para resistencia PB (tabla 26). La reproducibilidad cuantitativa entre centros y por categoría de muestra se presenta a continuación en la tabla 27.

Tabla 26: Resultados del estudio de reproducibilidad entre instrumentos utilizando un lote de la prueba BD MAX MDR-TB

Categoría	Instrumento 1	Instrumento 2	Instrumento 3	General	
				Concordancia	IC del 95%
NV	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (90/90)	(95,9–100,0)
MTB PB	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (90/90)	(95,9–100,0)
Resistencia PB	100 % (30/30)	96,6 % (28/29)	96,7 % (29/30)	97,8 % (87/89)	(92,2–99,4)
MTB PM	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (90/90)	(95,9–100,0)
Resistencia PM	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (90/90)	(95,9–100,0)

Tabla 27: Resultados numéricos subyacentes generales de puntuación CT del estudio de reproducibilidad entre instrumentos

Variable	Categoría	Concordancias/N	Media	Intraserie		Entre series del mismo día		Entre días		Entre instrumentos		General	
				DE	%CV	DE	%CV	DE	%CV	DE	%CV	DE	%CV
Puntuación MTB1 de Ct.	PM	59/90	38,6	0,81	2,1	0,00	0,0	0,21	0,6	0,00	0,0	0,84	2,2
	PB	52/90	38,5	0,88	2,3	0,38	1,0	0,00	0,0	0,18	0,5	0,98	2,5
Puntuación MTB2 de Ct.	PM	90/90	35,8	0,70	1,9	0,00	0,0	0,00	0,0	0,12	0,3	0,71	2,0
	PB	90/90	36,1	0,74	2,1	0,00	0,0	0,06	0,2	0,29	0,8	0,80	2,2

NOTA: los valores mostrados son los obtenidos para la diana en las muestras que dieron un resultado MTB detectada.

Para el estudio de reproducibilidad entre lotes, se analizaron tres réplicas de muestras de cada categoría con tres lotes de reactivos en un solo instrumento, con 2 series al día durante cinco días. Los paneles utilizados fueron los mismos que se describen en la sección

“Precisión” anterior. Los resultados de 5 días del estudio entre instrumentos se utilizaron para componer los datos de un lote de reactivos para el estudio entre lotes. Para la reproducibilidad entre lotes, la concordancia porcentual general fue del 98,9 % para las categorías MTB PM, MTB PB y resistencia PM, 96,6 % para resistencia PB y 100 % para NV, respectivamente (tabla 28).

Tabla 28: Resultados del estudio de reproducibilidad entre lotes utilizando tres lotes de la prueba BD MAX MDR-TB

Categoría	Lote 1	Lote 2	Lote 3	General	
				Concordancia	IC del 95 %
NV	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (30/30)	100 % (90/90)	(95,9 %, 100 %)
MTB PB	100 % (30/30)	100 % (30/30)	96,7 % (29/30)	98,9 % (89/90)	(94,0 %, 99,8 %)
Resistencia PB	96,6 % (28/29)	96,7 % (29/30)	96,7 % (29/30)	96,6 % (86/89)	(90,6 %, 98,8 %)
MTB PM	100 % (30/30)	100 % (30/30)	96,7 % (29/30)	98,9 % (89/90)	(94,0 %, 99,8 %)
Resistencia PM	100 % (30/30)	96,7 % (29/30)	100 % (30/30)	98,9 % (89/90)	(94,0 %, 99,8 %)

Contaminación por arrastre y contaminación cruzada

Se realizó un estudio para investigar la contaminación por arrastre intraserial y entre series al mismo tiempo que se procesaron muestras con cargas bacterianas altas de MTBC en la prueba BD MAX MDR-TB. El panel positivo consistió en organismos MTBC añadidos a esputo tratado con STR a una concentración de 1×10^8 UFC/ml. Los miembros negativos del panel no contenían ningún organismo MTBC. Se analizaron doce (12) réplicas del miembro positivo alto del panel y 12 del miembro negativo en cada serie, alternando las muestras positivas y negativas. Se analizaron un total de 9 series, cada una de ellas con 24 muestras, con varios instrumentos. De las 108 muestras negativas analizadas en el estudio, una muestra produjo un resultado positivo.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2017. Geneva: WHO, 2017.
2. World Health Organization. Framework of Indicators and Targets for Laboratory Strengthening under the End TB Strategy Geneva: WHO, 2016.
3. Pai M, Schito M. *Tuberculosis* diagnostics in 2015: landscape, priorities, needs, and prospects. *J Infect Dis* 2015; 211 Suppl 2:S21-8.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. Document M29 (refer to the latest edition).
5. Centers for Disease Control and Prevention, and National Institutes of Health. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. Chosewood L.C. and Wislon D.E. (eds) (2009). HHS Publication No. (CDC) 21-1112.
6. Leber, Amy L. (ed.) 2016. Clinical Microbiology Handbook. American Society for Microbiology, Washington, D.C.
7. Kent PT, Kubica GP 1985. Public Health Mycobacteriology – A Guide for the Level III Laboratory, Centers of Disease Control, Atlanta, Publication no. PB 86-216546
8. BD MAX System User's Manual (refer to the latest version) BD Life Sciences, Sparks, MD 21152 USA.
9. Clinical and Laboratory Standards Institute. Molecular Diagnostic Methods for Infectious Diseases; Approved Guideline. Document MM3 (refer to the latest edition).
10. Clinical and Laboratory Standards Institute. User Protocol for Evaluation of Qualitative Test performance; Approved Guideline. Document EP12 (refer to the latest edition).

Historial de modificaciones

Revisión	Fecha	Resumen de modificaciones
(08)	2019-06	Se ha actualizado la columna R/S del ID de cepa TB112 en la tabla 19. Se ha actualizado el límite de detección en esputo (UFC/ml) del complejo MTBC del microorganismo <i>M. tuberculosis</i> (H37Rv) en la tabla 21.
(09)	2020-05	Las instrucciones de uso impresas se han convertido a formato electrónico y se ha añadido la información de acceso para obtener el documento desde bd.com/e-labeling . Se ha clarificado el uso previsto. Se ha añadido información adicional a la sección Reactivos y materiales. Se han actualizado las figuras 1, 2 y 3. Se ha añadido una limitación sobre pacientes pediátricos. Se ha actualizado y clarificado la sección Características de rendimiento. Se han actualizado las direcciones de los patrocinadores de Australia y Nueva Zelanda.
(10)	2020-11	Se ha actualizado la información de GHS en la sección «Advertencias y precauciones». Se han revisado las tablas de rendimiento de acuerdo con una mejora de la detección de la resistencia a RIF aplicada en el software. Este cambio ha provocado la actualización de los números de detección de RIF en las tablas 2, 3, 5, 8, 9, 15, 16, 19, 25, 26 y 28 (y en relación con estas).

Es posible que algunos de los símbolos que figuran a continuación no se apliquen a este producto.



Manufacturer / Производител / Výrobce / Fabrikant / Hersteller / Κατασκευαστής / Fabricante / Tootja / Fabricant / Proizvođač / Gyártó / Fabbricante / Аткарышы / 제조업체 / Gamintojas / Ražotājs / Tilvirker / Producent / Producător / Производител / Výrobca / Proizvođač / Tillverkare / Üretici / Виробник / 生产厂家



Use by / Исползвайте до / Spotføjbuje do / Brug før / Verwendbar bis / Χρήση έως / Usar antes de / Kasutada enne / Date de péremption / 사용 기한 / Uputrijebiti do / Felhasználhatóság dátuma / Usare entro / Дейин пайдаланура / Naudokite iki / Izljetot řidz / Houdbaar tot / Brukes for / Stosować do / Prazo de validade / A se utiliza până la / Исползовать до / Použite do / Uputrebili do / Använd före / Son kullanna tarhi / Використати долине / 使用截止日期

YYYY-MM-DD / YYYY-MM (MM = end of month)
 ГГГГ-ММ-ДД / ГГГГ-ММ (ММ = края на месеца)
 RRRR-MM-DD / RRRR-MM (MM = koniec miesiąca)
 AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = slutning af måneden)
 JJJJ-MM-TT / JJJJ-MM (MM = Monatsende)
 EEEE-MM-HH / EEEE-MM (MM = τέλος του μήνα)
 AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = fin del mes)
 AAAA-KK-PP / AAAA-KK (KK = kuu lõpp)
 AAAA-MM-JJ / AAAA-MM (MM = fin du mois)
 GGGG-MM-DD / GGGG-MM (MM = kraj mjeseca)
 EEEE-HH-NN / EEEE-HH (HH = hónap utolsó napja)
 AAAA-MM-GG / AAAA-MM (MM = fine mese)
 ЖОЮЮК-АА-КК / ЖОЮЮК-АА / (АА = айдың соңы)
 YYYY-MM-DD/YYYY-MM (MM = 월말)
 MMMM-MM-DD / MMMM-MM (MM = mēnesio pabaiga)
 GGGG-MM-DD/GGGG-MM (MM = mēneša beigas)
 JJJJ-MM-DD / JJJJ-MM (MM = einde maand)
 AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = sluttet av måneden)
 RRRR-MM-DD / RRRR-MM (MM = koniec miesiąca)
 AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = fim do mês)
 AAAA-LL-ZZ / AAAA-LL (LL = sfârșitul lunii)
 ГГГГ-ММ-ДД / ГГГГ-ММ (ММ = конец месяца)
 RRRR-MM-DD / RRRR-MM (ММ = koniec miesiąca)
 GGGG-MM-DD / GGGG-MM (MM = kraj mjeseca)
 AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = sluttet av månaden)
 YYYY-AA-GG / YYYY-AA (AA = айн сону)
 PPPP-MM-DD / PPPP-MM (MM = кінець місяця)
 YYYY-MM-DD / YYYY-MM (MM = 月末)



Catalog number / Каталоген номер / Katalogové číslo / Katalognummer / Αριθμός καταλόγου / Número de catálogo / Katalognummer / Numérol catalogue / Kataloški broj / Katalogszám / Numero di catalogo / Каталог номер / 카탈로그 번호 / Katalog / numeris / Kataloga numurs / Catalogus nummer / Numer katalogowy / Număr de catalog / Номер по каталогу / Katalogové číslo / Kataloški broj / Katalog numaras / Номер за каталогом / 目录号



Authorized Representative in the European Community / Оторизиран представител в Европейската общност / Autorizovaný zástupce pro Evropském společenství / Autoriseret repræsentant i De Europæiske Fællesskaber / Autoriserter Vertreter in der Europäischen Gemeinschaft / Εξουσιοδοτημένος αντιπρόσωπος στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα / Representante autorizado en la Comunidad Europea / Volitatud esindaja Euroopa Nõukogus / Représentant autorisé pour la Communauté européenne / Autorizirani predstavnik u Europskoj uniji / Meghatalmazotti képviselő az Európai Közösségekben / Rappresentante autorizzato nella Comunità Europea / Европа қауымдастығындағы уәкілетті өкіл / 유럽 공동체의 위임 대표 / Įgaliojasis atstovas Europos Bendrijoje / Pilnvarotais pārstāvis Eiropas Kopienā / Bevogde vertegenwoordiger in de Europese Gemeenschap / Autoriseret representant i EU / Autorizované predstaviteľstvo vne Spoločnosti Európskej / Representante autorizado na Comunidade Europeia / Repräsentant autorizat pentru Comunitatea Europeană / Уполномоченный представитель в Европейском сообществе / Autorizovaný zástupca v Európskom spoločenstve / Autorizovano predstavništvo u Evropskoj uniji / Auktoriserad representant i Europeiska gemenskapen / Αντισταθμιστική Υπομονή / Уповноважений представник у країнах ЄС / 歐洲共同体授權代表



In Vitro Diagnostic Medical Device / Медицински уред за диагностика ин витро / Lēkafiskā zařizeni urēēnē pro diagnostiku in vitro / In vitro diagnostic medical instrument / Diagnostico in vitro / In vitro diagnostic medical device / Dispositif médical de diagnostic in vitro / Medicinska pomagala za In Vitro Dijagnostiku / In vitro diagnostiki orvosi eszköz / Dispositivo medicale per diagnostica in vitro / Жасанды жағдайда жұриетін медициналық диагностика аспабы / In Vitro Diagnostic 의료 기기 / In vitro diagnostikos prietaisai / Medicinas ierices, ko lieto in vitro diagnostikā / Medisch hulpmiddel voor in-vitro diagnostiek / In vitro diagnostisk medisinsk utstyr / Urządzenie medyczne do diagnostyki in vitro / Dispositivo médico para diagnóstico in vitro / Dispositiv medical pentru diagnostic in vitro / Медицинский прибор для диагностики ин витро / Medicinska rombicka na diagnostiku in vitro / Medicinski uređaj za in vitro dijagnostiku / Medicinteknisk produkt för in vitro-diagnostik / In Vitro Diagnostic Tibbi Cihaz / Медицинский прибор для диагностики ин витро / 体外诊断医疗设备



Temperature limitation / Температурни ограничения / Tēplotnī omezení / Temperaturbegrensning / Temperaturbegrenzung / Περιορισμοί θερμοκρασίας / Limitación de temperatura / Temperaturų ribojimai / Limites de température / Dovoljena temperatura / Hőmérsékleti határ / Limiti di temperatura / Температурны шектеу / 온도 제한 / Laikumo temperatūra / Temperaturas ierobežojumi / Temperaturulimiet / Temperaturbegrensning / Ograniczenie temperatury / Limite de temperatura / Limite de temperatura / Organizzazione temperature / Ograničenje temperature / Temperaturgräns / Sicaklık sınırlaması / Обмеження температури / 温度限制



Batch Code (Lot) / Код на партидата / Kód (číslo) šarže / Batch-kode (lot) / Batch-Code (Charge) / Κυβικός παρτίδας (παρτίδα) / Código de lote (lote) / Partii kood / Numéro de lot / Lot (kod) / Tétel száma (Lot) / Codice batch (lotto) / Топтама коды / 배치 코드(로트) / Partijos kods / Lot number / Batch-kode (part) / Код партии (serie) / Código do lote / Cod de serie (Lot) / Код партии (lot) / Kód série (šarža) / Kod serije / Partinummer (Lot) / Parti Kodu (Lot) / Код партии / 批号 (亚批)



Contains sufficient for <n> tests / Съдържанието е достатъчно за <n> теста / Dostatečné množstvo pro <n> testů / Indeholder tilstrækkeligt til <n> tests / Ausreichend für <n> Tests / Περιέχει επαρκή ποσότητα για <n> εξετάσεις / Contenido suficiente para <n> pruebas / Küllaldane <n> testide jaoks / Contenu suffisant pour <n> tests / Sadržaj za <n> testova / <n> teszthez elegendő / Contenido suficiente per <n> test / <n> тесттери үшін жеткілікті / <n> 테스트가 충분히 포함됨 / Pakankamas kiekis atlikti <n> testų / Satur pietiekami <n> pārbaudēm / Inhoud voldoende voor "n" testen / Innholder tilstrekkelig til <n> tester / Zawiera ilość wystarczającą do <n> testów / Conteúdo suficiente para <n> testes / Conținut suficient pentru <n> teste / Достаточо для <n> тестова(a) / Obsah vystačí na <n> testova / Sadržaj dovoljan za <n> testova / Innehåller tillräckligt för <n> analyser / <n> test için yeterli miktarda içerir / Вистачить для аналізи: <n> / 足够进行 <n> 次检测



Consult Instructions for Use / Направете справка в инструкциите за употреба / Prostudujte pokyny k použití / Se brugsanvisningen / Gebrauchsanweisung beachten / Συμβουλευτείτε τις οδηγίες χρήσης / Consultar las instrucciones de uso / Lugeda kasutusjuhendit / Consulter la notice d'emploi / Koristi upute za upotrebu / Olvassa el a használati utasítást / Consultare le istruzioni per l'uso / Пайдалану нұсқаулығымен танысып алыңыз / 사용 지침 참조 / Skaitykite naudojimo instrukcijas / Skatīt lietošanas pamācību / Raadpleeg de gebruiksaanwijzing / Se i brugsanvisningen / Zobacz instrukcja użytkowania / Consultar as instruções de utilização / Consultați instrucțiunile de utilizare / См. руководство по эксплуатации / Pozri Pokyny na používanie / Pogledajte uputstvo za upotrebu / Se brugsanvisningen / Kullanim Talimatları'na başvurun / Див. інструкції з використання / 请参阅使用说明



Do not reuse / Не използвайте отново / Neopuzivajte opakovaně / Ikke til genbrug / Nicht wiederverwenden / Μην επαναχρησιμοποιείτε / No reutilizar / Mitte kasutada korduvalt / Ne pas réutiliser / Ne koristiti ponovo / Egyszer használatos / Non riutilizzare / Пайдаланбаңыз / 재사용 금지 / Tik vienkartiniam naudojimui / Nelietot atkārtoti / Niet opnieuw gebruiken / Kun til engangsbruk / Nie stosować ponownie / Não reutilize / Nu refolosiji / Не использовать повторно / Neopuzivajte opakovane / Ne utprebrjavajte ponovo / Får ej återvändas / Tekrar kullannayun / Не використовувати повторно / 请勿重复使用



Serial number / Серийн номер / Sériónó číslo / Seriennummer / Seriennummer / Σειριακός αριθμός / N° de série / Seerianummer / Numéro de série / Serijski broj / Sorozatszám / Numero di serie / Топталық нөмірі / 일련 번호 / Serijos numeris / Serijas numurs / Serie nummer / Numer serijny / Número de série / Număr de serie / Серийный номер / Serii numaras / Номер серії / 序列号



For IVD Performance evaluation only / Само за оценка качеството на работа на IVD / Pouze pro vyhodnocení výkonu IVD / Kun til evaluering af IVD ydelse / Nur für IVD-Leistungsbewertungszwecke / Μόνο για αξιολόγηση απόδοσης IVD / Sólo para la evaluación del rendimiento en diagnóstico in vitro / Ainult IVD seadme hindamiseks / Réserve à l'évaluation des performances IVD / Samo u znanstvene svrhe za In Vitro Dijagnostiku / Kizárólag in vitro diagnosztikához / Solo per valutazione delle prestazioni IVD / Жасанды жағдайда «пробирка шінде» диагностикада тек жұмысты бағалау үшін / In Vitro 성능 평가에 대해서만 사용 / Tik IVD prietaisų veikimo charakteristikoms tikrinti / Vienigi IVD darbības novērtēšanai / Uitsluitend voor doeltreffendheidsonderzoek / Kun for evaluering av IVD-yltelse / Tykko do oceny wydajności IVD / Uso exclusivo para avaliação de IVD / Numai pentru evaluarea performanței IVD / Только для оценки качества диагностики ин витро / Určené iba na diagnostiku in vitro / Samo za procenu učinka u in vitro dijagnostici / Endast för utvärdering av diagnostisk användning in vitro / Yalnızca IVD Performans değerlendirilmesi için / Тільки для оцінювання якості діагностики ин витро / 仅限 IVD 性能评估

For US: "For Investigational Use Only"

Karina Valeria Traverso
 Co-Directora Técnica / Apoderada
 M.N. 14.733 - M.P. 20.293
 Becton Dickinson Argentina SRL

	Lower limit of temperature / Долен лимит на температурата / Dolni hranice teploty / Nedre temperaturgrænse / Temperaturuntergrenze / Κατώτερο όριο θερμοκρασίας / Limite inferior de temperatura / Alumine temperatuuripiir / Limite inférieure de température / Najnižja dozvoljena temperatura / Alsó hőmérsékleti határ / Limite inferiore di temperatura / Температураның төменгі рұқсат шегі / 하한 온도 / Žemiausia laikymo temperatūra / Temperatūras zemākā robeža / Laagste temperatuurlimiet / Nedre temperaturgrænse / Dolna granica temperatura / Limite minimo de temperatura / Limită minimă de temperatură / Нижний предел температуры / Spodná hranica teploty / Donja granica temperatura / Nedre temperaturgræns / Sıcaklık alt sınırı / Мінімальна температура / 温度下限
CONTROL	Control / Контроль / Kontrola / Kontrol / Kontrolle / Μάρτυρας / Kontroll / Contrôle / Controllo / Бақылау / 컨트롤 / Kontrolè / Kontrolle / Controlle / Controllo / Контроль / kontroll / Контроль / 对照
CONTROL +	Positive control / Положительен контрол / Pozitivni kontrola / Positiv kontrol / Positive Kontrolle / Θετικός μάρτυρας / Control positivo / Positiivne kontroll / Contrôle positif / Pozitivna kontrola / Pozitiv kontrol / Positive controls / Kontrola dodatnia / Controllo positivo / Control pozitiv / Положительный контроль / Pozitív kontrol / Позитивный контроль / 阳性对照试剂
CONTROL -	Negative control / Отрицателен контрол / Negatívni kontrola / Negativ kontrol / Negative Kontrolle / Αρνητικός μάρτυρας / Control negativo / Negatiivne kontroll / Contrôle négatif / Negatívna kontrola / Negativ kontrol / Negative controls / Kontrola dodatnia / Controllo negativo / Control negativ / Отрицательный контроль / Negatív kontrol / Негативный контроль / 阴性对照试剂
STERILISE	Method of sterilization: ethylene oxide / Метод на стерилизация: этиленов оксид / Způsob sterilizace: ethylenoxid / Steriliseringsmetode: ethylenoxid / Sterilisationsmethode: Ethylenoxid / Μέθοδος αποστείρωσης: αιθυλενοξείδιο / Método de esterilización: óxido de etileno / Steriliseerimismeetod: etüleenoksiid / Méthode de stérilisation: oxyde d'éthylène / Metoda sterilizacije: etilen oksid / Sterilizálás módszere: etilén-oxid / Metoda di sterilizzazione: ossido di etilene / Стерилизация әдісі – этилен тотығы / 소독 방법: 에틸렌옥사이드 / Sterilizavimo būdas: etileno oksidas / Sterilizācijas metode: etilēnoksis / Gesteriliseerd met behulp van ethylenoxide / Steriliseringsmetode: etylenoksid / Metoda sterylizacji: tlenek etylu / Método de esterilização: óxido de etileno / Metoda di sterilizare: oxid de etilenă / Метод стерилизации: этиленоксид / Metoda sterilizácie: etylénoxid / Metoda sterilizacije: etilen oksid / Steriliseringsmetod: etenoxid / Sterilizasyon yöntemi: etilen oksit / Метод стерилизації: этиленоксидом / 灭菌方法: 环氧乙烷
STERILE R	Method of sterilization: irradiation / Метод на стерилизация: ирадиация / Způsob sterilizace: záření / Steriliseringsmetode: bestråling / Sterilisationsmethode: Bestrahlung / Μέθοδος αποστείρωσης: ακτινοβολία / Método de esterilización: irradiación / Steriliseerimismeetod: kiirgus / Méthode de stérilisation: irradiation / Metoda sterilizacije: besugárzás / Metoda di sterilizzazione: irradiazione / Стерилизация әдісі – сәуле түсіру / 소독 방법: 방사 / Sterilizavimo būdas: radiacija / Sterilizācijas metode: metodā de sterilizare: iradiere / Метод стерилизации: облучение / Metoda sterilizácie: ožarovanie / Metoda sterilizacije: ozračavanje / Steriliseringsmetod: strålning / Sterilizasyon yöntemi: irradyasyon / Метод стерилизації: опроміненням / 灭菌方法: 辐照
	Biological Risks / Биологични рискове / Biologická rizika / Biologisk fare / Biogefährdung / Βιολογικοί κίνδυνοι / Riesgos biológicos / Bioloogilised riskid / Risques biologiques / Biološki rizik / Biológiallag veszélyes / Rischio biologico / Биологичнык тауекелдер / 생물학적 위험 / Biologinis pavojus / Biologiskie risiki / Biologisch risico / Biologisk risiko / Zagrozenia biologiczne / Perigo biológico / Riscuri biologice / Биологичная опасность / Biologické riziko / Biološki rizici / Biologisk risk / Biolojik Riskler / Биологична небезпека / 生物学风险
	Caution, consult accompanying documents / Внимание, направете справка в придружаващите документи / Pozor! Priložene su priložene dokumentaci / Forsigtig, se ledsagende dokumenter / Achtung, Begleitdokumente beachten / Προσοχή, συμπουλεύεστε τα συνοδευτικά έγγραφα / Precaución, consultar la documentación adjunta / Elèveaustul! Lugeada kaasnevat dokumentatsiooni / Attention, consulter les documents joints / Urozorenje, koristit prateću dokumentaciju / Figyelem! Olvassa el a mellékelt tájékoztatót / Attenzione: consultare la documentazione allegata / Абайлаңыз, тиісті құжаттармен танысыңыз / 주의, 동봉된 설명서 참조 / Dămesio, zăăriți-te pridedadum dokumentus / Piesardzība, skatīt pavaddokumentus / Voorzichtig, gaadpleeg bijgevoegde documenten / Forsiktig, se vedlagt dokumentasjon / Należy zapoznać się z dołączonymi dokumentami / Cuidado, consulte a documentação fornecida / Atenție, consultați documentele însoțitoare / Внимание: см. прилагаемую документацию / Výsraha, rozíť sprievodné dokumenty / Paźnij! Pogledajte priložena dokumenta / Obs! Se medföljande dokumentation / Dikkat, birlikte verilen belgelerle başvurun / Увага: див. супутню документацию / 小心, 请参阅附带文档。
	Upper limit of temperature / Горен лимит на температурата / Horní hranice teploty / Øvre temperaturgrænse / Temperaturobergrenze / Ανώτερο όριο θερμοκρασίας / Limite superior de temperatura / Ülemine temperatuuripiir / Limite supérieure de température / Gornja dozvoljena temperatura / Felső hőmérsékleti határ / Limite superiore di temperatura / Температураның рұқсат етілген жоғарғы шегі / 상한 온도 / Aukščiausia laikymo temperatūra / Temperatūras augšējā robeža / Hoogste temperatuurlimiet / Øvre temperaturgrænse / Góma granica temperatura / Limite máximo de temperatura / Limită maximă de temperatură / Верхний предел температуры / Horná hranica teploty / Gornja granica temperatura / Øvre temperaturgræns / Sıcaklık üst sınırı / Максимальна температура / 温度上限
	Keep dry / Пазете сухо / Skladujte v suchém prostredí / Orbevaures tørt / Trockklagen / Φαλιόξτε το στεγνό / Mantener seco / Hoida kuivas / Conserver au sec / Držati na suhom / Száraz helyen tartandó / Tenere all'asciutto / Құрғақ күйінде ұста / 건조 상태 유지 / Laikykite sausiai / Uzglabāt sausu / Droog houden / Holdes tørt / Przechowywać w stanie suchym / Manter seco / A se feri de umezeală / Не допускать попадания влаги / Uchovávaťje v suchu / Držite na suvom mestlu / Förvaras tørt / Kuru bir şekilde muhafaza edin / Беретти виđ вологи / 请保持干燥
	Collection time / Време на събиране / Čas odběru / Orsamlingsstidpunkt / Entnahmehzeit / Ώρα συλλογής / Hora de recogida / Kogumisaeg / Heure de prélèvement / Sati prikupljanja / Mintavétel időpontja / Ora di raccolta / Жынау уақыты / 수집 시간 / Paémimo laika / Savākšanas laiks / Verzamelijd / Godzina pobrania / Hora de colheita / Ora colectării / Время сбора / Doba odberu / Vreme prikupljanja / Urpsamlingsstid / Toplama zamani / Час забору / 采集时间
	Peel / Обелете / Otevřete zde / Åbn / Abziehen / Αποκολλήστε / Desprender / Κοορίδα / Découler / Otvoriti skini / Húzza le / Staccare / Υφίτηρί καбатын алып таста / 벗기 / Plešiti cía / Atfimen / Schillen / Trekken av / Oderwać / Destacar / Se dezlipeste / Отклеить / Odtrhnite / Oljušiti / Dra isår / Ayırma / Bıđkleyiti / 撕下
	Perforation / Перфорация / Perforace / Perforening / Διήρρηση / Perforación / Perforatsioon / Perforacija / Perforálás / Perforazione / Tecik тесу / Perforacija / Perforacija / Perforatie / Perforacia / Perforação / Perforare / Перфорация / Perforacia / Perforasyon / Перфорация / 穿孔
	Do not use if package damaged / Не използвайте, ако опаковката е повредена / Nepoužívejte, je-li obal poškozený / Må ikke anvendes hvis emballagen er beskadiget / Inhal beschädigter Packungsmittel verwenden / Μη χρησιμοποιείτε εάν η συσκευασία έχει υποστεί ζημιά / No usar si el paquete está dañado / Mitte kasutada, kui pakend on kahjustatud / Ne pas l'utiliser si l'emballage est endommagé / Ne koristiti ako je oštećeno pakiranje / Ne használni, ha a csomagolás sérült / Ne usare se la confezione è danneggiata / Erep paket бузылган болса, пайдаланба / पैकिजга 손상된 경우 사용 금지 / Jei pakuoję pažeista, nenaudoti / Nelietot, ja iepakojums bojāts / Niet gebruiken indien de verpakking beschadigd is / Må ikke brukes hvis pakke er skadet / Nie używać, jeśli opakowanie jest uszkodzone / Nāo usar se a embalagem estiver danificada / A nu se folosi dacă pachetul este deteriorat / Не использовать при повреждении упаковки / Nepoužívaťje, ak je obal poškozený / Ne koristite ako je pakovanje oštećeno / Använd ej om förpackningen är skadad / Ambalaj hasar gömüſſe kullanmayın / Не використовувати за пошкодженої упаковки / 如果包装破损, 请勿使用
	Keep away from heat / Пазете от светлина / Nevystavujte pñlišnému teplu / Må ikke udsættes for varme / Vor Wärme schützen / Κρατήστε το μακριά από τη θερμότητα / Mantener alejado de fuentes de calor / Hoida eemal valgusesest / Protéger de la chaleur / Držati dalje od izvora topline / Óvja a melegtől / Tenere lontano dal calore / Саққын жерде сақта / 열을 피해야 함 / Laikyti atokiau nuo šilumos šaltinių / Sargāt no gaisma / Beschermen tegen warmte / Må ikke utsettes for varme / Przechowywać z dala od źródel ciepła / Manter ao abrigo do calor / A se feri de căldură / Не нагревать / Uchovávaťje mimo zdroja tepla / Držite dalje od toplote / Får ej utsättas för värme / Isidan uzak tutun / Беретти виđ тепла / 请远离热源
	Cut / Срежете / Odstrñhñete / Klip / Schneiden / Κόψτε / Cortar / Lõigata / Découper / Rezi / Vágja ki / Tagliare / Keciçiz / 잘라내기 / Kirpti / Nogriez / Knippen / Kutt / Odciąć / Cortar / Decupaj / Отрезать / Odstrñhñite / Iseći / Klipp / Kesme / Rozpřizati / 剪下
	Collection date / Дата на събиране / Datum odběru / Orsamlingsdato / Entnahmdatum / Ημερομηνία συλλογής / Fecha de recogida / Kogumiskuurpäev / Date de prélèvement / Dani prikupljanja / Mintavétel dátuma / Data di raccolta / Жынаган тизбөкүни / 수집 날짜 / Paémimo data / Savākšanas datums / Verzamelatum / Data pobrania / Data de colheita / Data colectării / Дата сбора / Dátum odberu / Datum prikupljanja / Urpsamlingsdatum / Toplama tarihi / Дата забору / 采集日期
	µL/test / µL/тест / µL/Test / µL/тест / µL/проба / µL/teszt / µL/테스트 / мкл/тест / µL/tyrimas / µL/pārbaude / µL/teste / мкл/анализ / µL/检测
	Keep away from light / Пазете от светлина / Nevystavujte světlu / Må ikke udsættes for lys / Vor Wärme schützen / Κρατήστε το μακριά από το φως / Mantener alejado de fuentes de calor / Hoida eemal valgusesest / Conserver à l'abri de la lumière / Držati dalje od svetla / Fény nem érheti / Tenere al riparo dalla luce / Қаранылған жерде ұста / 빛을 피해야 함 / Laikyti atokiau nuo šilumos šaltinių / Sargāt no gaismas / Niet blootstellen aan zonlicht / Må ikke utsettes for lys / Przechowywać z dala od źródel światła / Manter ao abrigo da luz / Ferij de lumina / Хранить в темноте / Uchovávaťje mimo dosahu svetla / Držite dalje od svetlosti / Får ej utsättas för ljus / Işıktan uzak tutun / Беретти виđ світла / 请远离光源
	Hydrogen gas generated / Образуван е водород газ / Možnost úniku plynného vodíku / Frembringer hydrogengas / Wasserstoffgas erzeugt / Δημιουργία αερίου υδρογόνου / Producción de gas de hidrógeno / Vésinikugaasi tekitatud / Produit de l'hydrogène gazeux / Sadržaji hydrogen vodik / Hidrogén gázi fejtészt / Produzione di gas idrogeno / Газтөзгес сүлгөт сүлгөтү пайда болду / 수소 가스 생성됨 / Išskinta vandenilio dujas / Rodas udeņradis / Waterstofgas gegenereerd / Hydrogengass generert / Powoduje powstawanie wodoru / Producção de gás de hidrógeno / Generare gaz de hidrogen / Выделение водорода / Vyrobéné použitím vodíka / Oslobađa se vodonik / Genererad vätgas / Açığa çıkan hidrojen gazı / Реакция с виднінянням водню / 会产生氢气

Karina Valeria Traverso
 Co-Directora Técnica / Apoderada
 M.N. 14.733 - M.P. 20.293
 Becton Dickinson Argentina SRL



Patient ID number / ИД номер на пациента / ID pacienta / Patientens ID-nummer / Patienten-ID / Αριθμός αναγνώρισης ασθενούς / Número de ID del paciente / Patsiendi ID / No d'identification du patient / Identifikacijski broj pacijenta / Beteg azonosító száma / Numero ID paziente / Пациенттин идентификациялык нөмүрү / 환자 ID 번호 / Paciento identifikavimo numeris / Pacienta ID numurs / Identificatienummer van de patiënt / Pasientens ID-nummer / Numer ID pacjenta / Número da ID do doente / Număr ID pacient / Идентификационный номер пациента / Identifikačné číslo pacienta / ID broj pacijenta / Patientnummer / Hasta kimlik numarası / Идентификатор пациента / 患者标识号



Fragile, Handle with Care / Чупливо, Работете с необходимото внимание. / Kéheké, Pli manipuláci postupujte opatrne. / Forsigtig, kan gå i stykker. / Zerbrechlich, vorsichtig handhaben. / Εύθραστο. Χειρτοτείτε το με προσοχή. / Frágil. Manipular con cuidado. / Öm, käsitlege ettevaatlikult. / Fragile. Manipuler avec précaution. / Lomljivo, rukujte pažljivo. / Törékeny! Óvatosan kezelendő. / Fragile, maneggiare con cura. / Сынгыш, абайлап пайдаланыңыз. / 조심해서 쥐고 다뤄주세요. / Trape, elkítés atsargiai. / Trausls; rūkolties uzmanigi / Breekbaar, voorzichtig behandelen. / Ømtålig, håndter forsiktig. / Kruha zawartość, przenosisć ostrożnie. / Frágil, Manuseie com Cuidado. / Fragil, manipulați cu atenție. / Хрупкое! Обращаться с осторожностью. / Krehké, vyžaduje sa opatrná manipulácia. / Lomljivo - rukujte pažljivo. / Bräckligt. Hantera försiktigt. / Kolay Kırılır, Dikkatli Taşıyın. / Тендітна, звертатися з обережністю / 易碎，小心轻放

 bd.com/e-labeling



Servicio técnico: póngase en contacto con el representante local de BD o visite bd.com.



Becton, Dickinson and Company
7 Loveton Circle
Sparks, Maryland 21152 USA



Benex Limited
Pottery Road, Dun Laoghaire
Co. Dublin, Ireland

Australian Sponsor:
Becton Dickinson Pty Ltd.
66 Waterloo Road
Macquarie Park NSW 2113
Australia

New Zealand Sponsor:
Becton Dickinson Limited
14B George Bourke Drive
Mt. Wellington Auckland 1060
New Zealand

BD, the BD Logo, BBL, MAX, MGIT, and MycoPrep are trademarks of Becton, Dickinson and Company or its affiliates. All other trademarks are the property of their respective owners. © 2020 BD. All rights reserved.

Karina Valeria Traverso
Co-Directora Técnica / Asesora
M.C. 14.73 - M.P. 20.293
Becton Dickinson Argentina SRL

BD MAX™ STR

REF 443806

Para uso diagnóstico *in vitro*
Para uso con el sistema BD MAX™

500024910(04)

2020-06

Español



USO PREVISTO

BD MAX™ STR es un reactivo diseñado para licuar muestras de esputo y reducir la viabilidad del complejo *Mycobacterium tuberculosis* antes de proseguir con el procesamiento de la prueba en el sistema BD MAX.

RESUMEN Y EXPLICACIÓN

Las muestras de esputo son, por lo general, viscosas y no resultan sencillas de pipetear mediante instrumentos automatizados. STR es una solución alcalina que cataliza el esputo, lo que permite que el esputo sin tratar o la muestra de sedimento de esputo concentrado sean adecuados para el procesamiento en la plataforma BD MAX.

PRINCIPIOS DEL PROCEDIMIENTO

Las muestras de esputo sin tratar o de sedimentos concentrados preparados a partir de esputo inducido o expectorado se recogen de los sujetos y se llevan al laboratorio en un recipiente de recogida hermético. A continuación, se prepara una dilución de la muestra en el recipiente de recogida añadiendo BD MAX STR, de modo que la proporción final de STR: muestra es 2:1. Después, el recipiente de recogida se tapa y agita enérgicamente 10 veces, se incuba a temperatura ambiente durante 5 minutos y se vuelve a agitar enérgicamente 10 veces más. Seguidamente, la muestra tratada con BD MAX STR se incuba a temperatura ambiente durante 25 minutos. A continuación, la muestra preparada estará lista para utilizarla en el sistema BD MAX.

REACTIVOS Y MATERIALES SUMINISTRADOS

REF.	Contenidos	Cantidad
443806	BD MAX™ STR Tubes (8 ml) (Solución de NaOH, contiene surfactantes) Reactivo para el tratamiento de muestras de esputo sin tratar y esputo procesado	48 tests (48 tubos)

EQUIPO Y MATERIALES NECESARIOS PERO NO SUMINISTRADOS

- Bata de laboratorio y guantes desechables sin talco
- Recipientes para desechos biomédicos
- Cronómetro o temporizador

Para la recogida de esputo sin tratar:

- Recipientes herméticos limpios y secos para la recogida de esputo

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Peligro



H314 Provoca quemaduras graves en la piel y lesiones oculares graves.
H401 Tóxico para los organismos acuáticos.
P260 No respirar el polvo/el humo/el gas/la niebla/los vapores/el aerosol.
P264 Lavarse concienzudamente tras la manipulación.
P273 Evitar su liberación al medio ambiente.
P280 Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección.
P301+P330+P331 EN CASO DE INGESTIÓN: Enjuagarse la boca. NO provocar el vómito.
P303+P361+P353 EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL (o el pelo): Quitar inmediatamente todas las prendas contaminadas. Aclararse la piel con agua/ ducharse.
P304+P340 EN CASO DE INHALACIÓN: Transportar a la persona al aire libre y mantenerla en una posición que le facilite la respiración.
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 TOXICOLOGÍA o a un médico.
P321 Se necesita un tratamiento específico (ver en esta etiqueta).
P363 Lavar las prendas contaminadas antes de volver a usarlas.
P405 Guardar bajo llave.
P501 Eliminar el contenido/el recipiente de conformidad con las normativas locales, regionales, nacionales e internacionales.

- BD MAX STR es solamente para uso diagnóstico *in vitro*.
- BD MAX STR es corrosivo.
- No se deben utilizar reactivos ni materiales caducados.
- No se deben utilizar los reactivos si, al recibirlos, los tubos están abiertos o rotos.
- No intercambie ni reutilice los tapones, ya que se podría producir contaminación y poner en riesgo los resultados del test.
- No reutilice los tubos de BD MAX STR.
- Manipule siempre las muestras como si fueran infecciosas y siguiendo procedimientos de laboratorio seguros, tales como los descritos en el documento del M29¹ y en Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories². Consulte la normativa medioambiental local y estatal de su centro sobre desecho de residuos por parte del personal relativa a la eliminación adecuada de muestras tratadas con STR.
- Evite salpicar o generar aerosoles.
- Lleve indumentaria de protección y guantes desechables al manipular los reactivos.
- Lávese bien las manos después de realizar el test.
- No pipetee con la boca.
- No fume, beba ni coma en áreas donde se manipulen muestras o reactivos del kit.
- Deseche los reactivos no utilizados y los desechos de conformidad con la normativa local, estatal, provincial y/o federal.

CONSERVACIÓN Y ESTABILIDAD

Almacene el kit BD MAX STR a una temperatura de 2–30 °C.

Las muestras recogidas se deben mantener a una temperatura de entre 2 y 35 °C durante el transporte de hasta 3 días. Proteja las muestras de la exposición a un calor excesivo.

Esputo sin tratar: la muestra puede almacenarse durante un máximo de 168 horas adicionales (7 días) a 2–8 °C antes del tratamiento con STR.

Sedimento de esputo: la muestra puede almacenarse durante un máximo de 168 horas (7 días) a 2–8 °C.

Las muestras tratadas con BD MAX STR pueden conservarse a 2–28 °C durante un máximo de 72 horas.

INSTRUCCIONES DE USO

Recogida y transporte de las muestras

Para obtener una muestra suficiente, debe seguirse estrictamente el procedimiento de recogida de muestras. Todas las muestras deben recogerse y transportarse conforme a las recomendaciones de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC)², del Clinical Microbiology Procedures Handbook³ o del manual de procedimientos de su institución. Para la recogida de esputo sin tratar, los pacientes deben estar sentados o de pie. Los pacientes deben enjuagarse la boca para eliminar posibles restos de comida antes de la recogida de esputo.

as muestras de esputo sin tratar o sedimentos concentrados preparados a partir de esputo inducido o expectorado se recogen de acuerdo con el siguiente procedimiento:

NOTA. Rechace las muestras en las que haya restos de comida evidentes u otras partículas sólidas.

1. Esputo sin tratar: con un recipiente hermético de recogida de esputo, recoja al menos 1 ml de esputo. Etiquete el recipiente y transpórtelo al laboratorio (consulte la sección "Conservación y estabilidad").
2. Sedimento de esputo: descontamine la muestra de esputo con NALC/NaOH según el método de Kent y Kubica⁴. Suspenda de nuevo el sedimento en aproximadamente 2 ml de tampón de fosfato/agua de 67 mM. Etiquete el recipiente y transpórtelo al laboratorio (consulte la sección "Conservación y estabilidad").

Preparación de las muestras

Para cada muestra de esputo sin tratar o sedimento de esputo:

1. Deje que la muestra se equilibre a temperatura ambiente.
2. Asegúrese de que los guantes estén limpios antes de manipular otras muestras. Si piensa que puede haber contaminación, cambie de guantes.
3. Abra con cautela la tapa del recipiente hermético de recogida de esputo con cuidado de no derramarlo.
4. Abra con cuidado el tubo BD MAX STR y añada el volumen necesario para que la proporción final de STR:muestra sea 2:1.
5. Tape el recipiente de recogida y agite enérgicamente (no en agitador vórtex) la solución 10 veces (arriba y abajo equivale a una vez).
6. Incube a temperatura ambiente durante 5 minutos y vuelva a agitar enérgicamente 10 veces.
7. Incube la muestra tratada con BD MAX STR a temperatura ambiente durante 25 minutos.
8. Prepare las demás muestras para los tests, si las hay, repitiendo el proceso desde el paso 1.
9. A continuación, las muestras estarán listas para utilizarlas en el sistema BD MAX.

LIMITACIONES DEL PROCEDIMIENTO

- Este producto solo se debe utilizar con el sistema BD MAX por parte de personal capacitado.
- Este producto está indicado para su uso con esputo sin tratar y sedimentos concentrados preparados a partir de esputo inducido o expectorado.

REFERENCIAS

1. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. Document M29 (Refer to the latest edition)
2. Centers for Disease Control and Prevention, and National Institutes of Health. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. Chosewood L.C. and Wilson D.E. (eds) (2009). HHS Publication No. (CDC) 21-1112.
3. Isenberg, Henry D. (ed.) 1992. Clinical microbiology procedures handbook. vol. 1. American Society for Microbiology, Washington, D.C.
4. Kent, P.T., Kubica, G.P. 1985. Public Health Mycobacteriology – A Guide for Level III Laboratory, Centers of Disease Control, Atlanta, Publication no. PB 86-216546
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. Molecular Diagnostic Methods for Infectious Diseases; Approved Guideline, document MM3 (Refer to the latest edition).
6. Clinical and Laboratory Standards Institute. User Protocol for Evaluation of Qualitative Test performance; Approved Guideline, Document EP12 (Refer to the latest edition).

Historial de modificaciones

Revisión	Fecha	Resumen de modificaciones
(04)	2020-06	Se han añadido detalles adicionales en la sección Reactivos y materiales. Se han realizado correcciones tipográficas. Se han actualizado las direcciones de los patrocinadores de Australia y Nueva Zelanda.



Manufacturer / Производител / Угробца / Fabrikant / Hersteller / Κατασκευαστής / Fabricante / Toolja / Fabricant / Proizvođač / Gyártó / Fabricante / Atqarushy / 제조업체 / Gamintojas / Ražotājs / Tīvīrker / Producent / Producător / Производитель / Угробца / Proizvođač / Tilverkare / Üretici / Виробник / 生产厂商



Use by / Исполняйте до / Spolřebujte do / Brug før / Verwendbar bis / Χρήση έως / Usar antes de / Kasutada enne / Date de péremption / 사용 기한 / Uputrijebiti do / Felhasználhatóság dátuma / Usare entro / Дейін пайдалануға / Naudokite iki / Izlietot līdz / Houdbaar tot / Brukes for / Stosować do / Prazo de validade / A se utiliza până la / Исползовать до / Použite do / Uputrebiti do / Använd före / Son kullanna tarihi / Використати до / 使用截止日期



YYYY-MM-DD / YYYY-MM (MM = end of month)
ГГГГ-ММ-ДД / ГГГГ-ММ (ММ = край на месеца)
RRRR-MM-DD / RRRR-MM (MM = koniec miesiąca)
AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = slutning af måneden)
JJJJ-MM-TT / JJJJ-MM (MM = Monatsende)
EEEE-MM-HH / EEEE-MM (MM = τέλος του μήνα)
AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = fin del mes)
AAAA-KK-PP / AAAA-KK (KK = kuu lõpp)
AAAA-MM-JJ / AAAA-MM (MM = fin du mois)
GGGG-MM-DD / GGGG-MM (MM = kraj mjeseca)
EEEE-HH-NN / EEEE-HH (HH = hónap utolsó napja)
AAAA-MM-GG / AAAA-MM (MM = fine mese)
ЖЖЖЖ-АА-КК / ЖЖЖЖ-АА / (АА = айдың соңы)
YYYY-MM-DD/YYYY-MM (MM = 월말)
MMMM-MM-DD / MMMM-MM (MM = mēnesio pabaiga)
GGGG-MM-DD/GGGG-MM (MM = mēneša beigas)
JJJJ-MM-DD / JJJJ-MM (MM = einde maand)
AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = sluttan av månaden)
RRRR-MM-DD / RRRR-MM (MM = koniec miesiąca)
AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = firm do mês)
AAAA-LL-ZZ / AAAA-LL (LL = sfârșitul lunii)
ГГГГ-ММ-ДД / ГГГГ-ММ (ММ = конец месяца)
RRRR-MM-DD / RRRR-MM (ММ = koniec miesiąca)
GGGG-MM-DD / GGGG-MM (MM = kraj mjeseca)
AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = slutet av månaden)
YYYY-AA-GG / YYYY-AA (AA = аяң соңу)
PPPP-MM-ДД / PPPP-MM (MM = кінець місяця)
YYYY-MM-DD / YYYY-MM (MM = 月末)



REF Catalog number / Каталоген номер / Katalogové číslo / Katalognummer / Αριθμός καταλόγου / Número de catálogo / Katalooginumber / Numéro catalogue / Kataloški broj / Katalogszámon / Numero di catalogo / Каталог номер / 카탈로그 번호 / Katalogo / numeris / Kataloga numurs / Catalogus nummer / Numer katalogowy / Număr de catalog / Номер по каталогу / Katalógové číslo / Kataloški broj / Katalog numarası / Номер за каталогом / 目录号



Authorized Representative in the European Community / Оторизиран представител в Европейската общност / Autorizovaný zástupce pro Evropském společenství / Autoriseret repræsentant i De Europæiske Fællesskaber / Autoriserter Vertreter in der Europäischen Gemeinschaft / Εξουσιοδοτημένος αντιπρόσωπος στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα / Representante autorizado en la Comunidad Europea / Volitatud esindaja Euroopa Nõukogus / Représentant autorisé pour la Communauté européenne / Autorizuirani predstavnik u Europskoj uniji / Meghatalmazott képviselő az Európai Közösségekben / Reprezentante autorizzato nella Comunità Europea / Европа қауымдастығындағы уәкілетті екіп / 유럽 공동체의 위임 대표 / Įgalotasis atstovas Europos Bendrijoje / Pilnvarotais pārstāvis Eiropas Kopienā / Bevoegde vertegenwoordiger in de Europese Gemeenschap / Autoriseret representant i EU / Autoryzowane przedstawicielstwo we Wspólnocie Europejskiej / Reprezentante autorizado na Comunidade Europeia / Reprezentantul autorizat pentru Comunitatea Europeană / Уполномоченный представитель в Европейском сообществе / Autorizovaný zástupca v Európskom spoločenstve / Autorizovano predstavništvo u Europskoj uniji / Auktoriseret representant i Europeiska gemenskapen / Автура Торлуғлуу Yetkil Temsilcisi / Уповноважений представник у країнах ЄС / 欧洲共同体授权代表



IVD In Vitro Diagnostic Medical Device / Медицински уред за диагностика ин витро / Lékařské zařízení určené pro diagnostiku in vitro / In vitro diagnostisk medicinsk anordning / Medizinisches In-vitro-Diagnostikum / In vitro διαγνωστική ιατρική συσκευή / Dispositivo médico para diagnóstico in vitro / In vitro diagnostika medislinaparatuur / Dispositif médical de diagnostic in vitro / Medicinska romagala za In Vitro Diagnostiku / In vitro diagnostikai orvosi eszköz / Dispositivo medicale per diagnostica in vitro / Жасанды жағдайда жүргізілетін медициналық диагностика аспабы / In Vitro Diagnostic 의료 기기 / In vitro diagnostikos prietais / Medicinas ierces, ko lieto in vitro diagnostikā / Medisch hulpmiddel voor in-vitro diagnostiek / In vitro diagnostisk medisinsk utstyr / Urządzenie medyczne do diagnostyki in vitro / Dispositivo médico para diagnóstico in vitro / Dispositiv medical pentru diagnostic in vitro / Медицинский прибор для диагностики ин витро / Medicinska pomočka na diagnostiku in vitro / Medicinski uređaj za in vitro dijagnostiku / Medicinteknik produkt för in vitro-diagnostik / In Vitro Diagnostik Tibbi Cihaz / Медицинский прибор для диагностики ин витро / 体外诊断医疗设备



Temperature limitation / Температурни ограничения / Tplotni omezení / Temperaturbegrensning / Temperaturbegrenzung / Περιορισμοί θερμοκρασίας / Limitación de temperatura / Temperaturi piirang / Limites de température / Dozvoljena temperatura / Hőmérsékleti határ / Limiti di temperatura / Температурны шектеу / 온도 제한 / Laikumo temperatūra / Temperaturāas ierobežojumi / Temperaturlimit / Temperaturbegrensning / Ograniczenie temperatury / Limites de temperatura / Limite de temperatură / Ограничение температуры / Ograničenje teploty / Ograničenje temperature / Temperaturgräns / Sıcaklık sınıflaması / Обмеження температури / 温度限制



LOT Batch Code (Lot) / Код на партидата / Kód (číslo) šarže / Batch-kode (lot) / Batch-Code (Charge) / Κωδικός παρτίδας (παρτίδα) / Código de lote (lote) / Partii kood / Numéro de lot / Lot (kod) / Tétel száma (lot) / Codice batch (lotto) / Топтама коды / 배치 코드(코드) / Partijas numeris (LOT) / Partijas kods (laidiens) / Lot number / Batch-kode (partii) / Kod partii (seria) / Código do lote / Cod de serie (Lot) / Код партии (лот) / Kód série (šarža) / Kod serije / Partinummer (Lot) / Parti Kodu (Lot) / Код партии / 批号 (亚批)



Contains sufficient for <n> tests / Съдържанието е достатъчно за <n> теста / Dostatečné množství pro <n> testů / Ineholder tilstrækkeligt til <n> tests / Ausreichend für <n> Tests / Περιέχει επαρκή ποσότητα για <n> εξετάσεις / Contenido suficiente para <n> pruebas / Küllaldane <n> testide jaoks / Contenu suffisant pour <n> tests / Sadržaj za <n> testova / <n> teszthez elegendő / Contenido suficiente per <n> test / <n> тесттери үшін жеткілікті / <n> 테스트가 충분히 포함됨 / Pakankamas kiekis atlikti <n> testų / Satur pietiekami <n> pārbaudēm / Inhoud voldoende voor <n> testen / Inholder tilstrækkelig til <n> tester / Zawiera ilość wystarczającą do <n> testów / Conteúdo suficiente para <n> testes / Conținut suficient pentru <n> teste / Достаточно для <n> тестов(а) / Obsah vystačí na <n> testov / Sadržaj dovoljan za <n> testova / Innehåller tillräckligt för <n> analyser / <n> test için yeterli miktarda içerir / Вистачить для аналізів: <n> / 足夠進行 <n> 次檢測



Consult Instructions for Use / Направете справка в инструкциите за употреба / Prostudujte pokyny k použití / Se brugsanvisningen / Gebrauchsanweisung beachten / Συμβουλευτείτε τις οδηγίες χρήσης / Consultar las instrucciones de uso / Lugeda kasutusjuhendit / Consulter la notice d'emploi / Koristi upute za upotrebu / Olvassa el a használati utasítást / Consultare le istruzioni per l'uso / Пайдалану нұсқаулығымен танысып алыңыз / 사용 지침 참조 / Skaitykite naudojimo instrukcijas / Skatīt lietošanas pamācību / Raadpleeg de gebruiksaanwijzing / Se i bruksanvisningen / Zobacz instrukcja użytkowania / Consultar as instruções de utilização / Consultaj'na instrucijune de utilizare / См. руководство по эксплуатации / Pozri Pokyny na používanie / Pogledajte uputstvo za upotrebu / Se bruksanvisningen / Kullanim Talimatları'na başvurun / Див. інструкції з використання / 请参阅使用说明



Do not reuse / Не използвайте отново / Neopuzivajte opakovaně / Ikke til genbrug / Nicht wiederverwenden / Μην επαναχρησιμοποιείτε / No reutilizar / Milte kasutada korduvalt / Ne pas réutiliser / Ne koristiti ponovo / Egyszer használatos / Non riutilizzare / Пайдаланбаңыз / 재사용 금지 / Tik vienkartiniam naudojimui / Nelietot atkārtoti / Niet opnieuw gebruiken / Kun til engangsbruk / Nie stosować powtórnie / Não reutilize / Nu refolosii / Не использовать повторно / Neopuzivajte opakovane / Ne utprebljavajte ponovo / Får ej återvändas / Tekrar kullannauin / Не використовувати повторно / 请勿重复使用

Karina Valeria Traverso
Co-Directora Técnica / Apodada
n.º 14.733 - M.P. 20.293
Becton Dickinson Argentina SRL



Serial number / Сериен номер / Σériónó éíslo / Serienummer / Seriennummer / Σειριακός αριθμός / N° de serie / Seerianumber / Numéro de série / Serijski broj / Sorozatszám / Numero di serie / Топтамалык нөмірі / 일련 번호 / Serijos numeris / Sērijas numurs / Serie nummer / Numer serijny / Número de série / Număr de serie / Серийный номер / Seri numarasi / Номер серії / 序列号



For IVD Performance evaluation only / Само за оценка качеството на работа на IVD / Pouze pro vyhodnocení výkonu IVD / Kun til evaluering af IVD ydelse / Nur für IVD-Leistungsbewertungszwecke / Μόνο για αξιολόγηση απόδοσης IVD / Sólo para la evaluación del rendimiento en diagnóstico in vitro / Ainult IVD seadme hindamiseks / Réservé à l'évaluation des performances IVD / Samo u znanstvene svrhe za In Vitro Dijagnostiku / Kizárólag in vitro diagnosztikához / Solo per valutazione delle prestazioni IVD / Жасанды жағдайда «пробирка ішінде» диагностикада тек жұмысты бағалау үшін / IVD 성능 평가에 대해서만 사용 / Tik IVD prietaisvi veikimo charakteristikoms tikrinti / Vienīgi IVD darbības novērtēšanai / Uitsluitend voor doeltreffendheidsonderzoek / Kun for evaluering av IVD-tydelse / Tyłko do oceny wydajności IVD / Uso exclusivo para avaliação de IVD / Numai pentru evaluarea performanței IVD / Только для оценки качества диагностики in vitro / Určené iba na diagnostiku in vitro / Samo za procenu učinka u in vitro dijagnostici / Endast för utvärdering av diagnostisk användning in vitro / Yalnızca IVD Performans değerlendirilmesi için / Тільки для оцінювання якості діагностики in vitro / 仅限 IVD 性能评估 For US: "For Investigational Use Only"



Lower limit of temperature / Долен лимит на температурата / Dolní hranice teploty / Nedre temperaturgrænse / Temperaturuntergrenze / Κατώτερο όριο θερμοκρασίας / Limite inférieure de température / Alumine temperatuuripiir / Limite inférieure de température / Najnižza dozvoljena temperatura / Alsó hőmérsékleti határ / Limite inferiore di temperatura / Temperatuuranyң төменгі рұқсат шегі / 하한 온도 / Zemiausia laikymo temperatūra / Temperatūras zemākā robeža / Laagste temperatuurlimiet / Nedre temperaturgrænse / Dolna granica temperatury / Limite mínimo de temperatura / Limită minimă de temperatură / Нижний предел температуры / Spodná hranica teploty / Donja granica temperature / Nedre temperaturgrænser / Sicaklık alt sınırı / Минимальна температура / 温度下限



Control / Контролно / Kontrola / Kontrol / Kontrolle / Μέτρησης / Kontroll / Contrôle / Controll / Бақылау / 컨트롤 / Kontrolè / Kontrolè / Controle / Control / Контроль / kontroll / Kontrolle / 对照



Positive control / Положительный контроль / Pozitívni kontrola / Positiv kontrol / Positive Kontrolle / Θετικός μέτρησης / Control positivo / Positiivne kontroll / Contrôle positif / Pozitívna kontrola / Positiiv kontroll / Controllo positivo / Он бақылау / 양성 컨트롤 / Teigiama kontrolė / Pozitívna kontrola / Positiieve controle / Kontrola dodatnia / Controllo positivo / Control pozitiv / Положительный контроль / Pozitív kontrol / Позитивний контроль / 阳性对照试剂



Negative control / Отрицательный контроль / Negatívni kontrola / Negativ kontrol / Negative Kontrolle / Αρνητικός μέτρησης / Control negativo / Negatiivne kontroll / Contrôle négatif / Negatívna kontrola / Negatív kontroll / Controllo negativo / Негативтік бақылау / 음성 컨트롤 / Neigiama kontrolė / Negatívna kontrola / Negatiieve controle / Kontrola ujemna / Controllo negativo / Control negativ / Отрицательный контроль / Negatív kontrol / Негативний контроль / 阴性对照试剂



Method of sterilization: ethylene oxide / Μέθοδος στεριλίζασης: этиленоксид / Zrúsob sterilizace: etylenoxid / Steriliseringmetode: ethylenoxid / Sterilisationsmethode: Ethylenoxid / Μέθοδος αποστέρησης: αιθυλενοξείδιο / Método de esterilización: óxido de etileno / Steriliseringmetode: etüleenoksiid / Méthode de stérilisation : oxyde d'éthylène / Metoda sterilizacije: etilen oksid / Sterilizálás módszere: etilén-oxid / Metodo di sterilizzazione: ossido di etilene / Стерилизація: етилен оксид / Sterilizavimo būdas: etileno oksidas / Sterilizēšanas metode: etilēnoksīds / Gesteriliseerd met behulp van ethylenoxide / Steriliseringmetode: etylenoksid / Metoda sterilizacji: iłenek etylu / Método de esterilizaçāo: óxido de etileno / Metódi de sterilizare: oxid de etilenă / Μεθοδ στεριλίζασης: этиленоксид / Metóda sterilizácie: oziarenie / Metoda sterilizacije: ozraçavanje / Steriliseringmetod: strålning / Sterilizasyon yöntemi: etilen oksit / Metóda sterilizacji: етиленокси́дом / 灭菌方法: 环氧乙烷



Method of sterilization: irradiation / Μέθοδος στεριλίζασης: ακτινοβολία / Método de esterilización: irradiación / Zrúsob sterilizace: záření / Steriliseringmetode: bestråling / Sterilisationsmethode: Bestrahlung / Μέθοδος αποστέρησης: ακτινοβολία / Método de esterilización: irradiación / Steriliseringmetode: kiirgus / Méthode de stérilisation : rayonnement / Sterilizavimo būdas: radiacija / Sterilizēšanas metode: starojums / Gesteriliseerd met behulp van bestraling / Steriliseringmetode: bestråling / Metoda sterilizacji: napromienianie / Método de esterilizaçāo: irradiação / Metódi de sterilizare: iradiere / Μεθοδ στεριλίζασης: ομπρόνιενια / Metóda sterilizácie: oziarenie / Metoda sterilizacije: ozraçavanje / Steriliseringmetod: strålning / Sterilizasyon yöntemi: iradyasyon / Metóda sterilizacji: опрóмленнiям / 灭菌方法: 辐射



Biological Risks / Биологични ризикове / Biologická rizika / Biologisk fare / Biogefährdung / Βιολογικοί κίνδυνοι / Riesgos biológicos / Bioloogilised riskid / Risques biologiques / Biološki rizik / Biológiallag veszélyes / Rischio biologico / Биологичнык тауекерлер / 생물학적 위험 / Biologinis pavojus / Biológiskie riski / Biologisch risico / Biologisk risiko / Zagrozenia biologiczne / Perigo biológico / Riscu biologic / Биологическая опасность / Biologické riziko / Biološki rizici / Biologisk risk / Biyolojik Riskler / Биологична небезпека / 生物学风险



Caution, consult accompanying documents / Внимание, направте справка на придружаващите документи / Pozor! Prostudujte si príloženou dokumentaci! / Forsigtig, se ledsagende dokumenter / Achtung, Begleitdokumente beachten / Προσοχή, συνοδευτικές τα συνοδευτικά έγγραφα / Precaución, consultar la documentación adjunta / Etivaualust! Lugeada kaasnevat dokumentatsiooni / Attention, consulter les documents joints / Urozoreenje, koristiti prateću dokumentaciju / Figyelem! Olvassa el a mellékelt tájékoztatót / Attenzione: consultare la documentazione allegata / Абайлаңыз, тиісті құжаттармен танысыңыз / 주의, 동봉된 설명서 참조 / Dămesio, zitiŕeŕite preddamus dokumentus / Piesardzība, skatīt pavaddokumentus / Voorzichtig, gaadpleeg bijgevoegde documenten / Forsiktig, se vedlagt dokumentasjon / Należy zapoznać się z dołączonymi dokumentami / Cuidado, consulte a documentação fornecida / Atenție, consultați documentele însoțitoare / Внимание: см. прилагаемую документацию / Vŕsraha, pozri sprievodné dokumenty / Pažňjal Pogledajte priložena dokumenta / Obsl Se medföljande dokumentation / Dikkat, birlikte verilen belgelerle başvurun / Увага: див. супутню документацію / 小心, 请参阅附带文档。



Upper limit of temperature / Горен лимит на температурата / Horní hranice teploty / Øvre temperaturgrænse / Temperaturobergrenze / Ανώτερο όριο θερμοκρασίας / Limite supérieure de température / Ülemine temperatuuripiir / Limite supérieure de température / Gornja dozvoljena temperatura / Felső hőmérsékleti határ / Limite superiore di temperatura / Температураның рұқсат етілген жоғары шегі / 상한 온도 / Aukščiausia laikymo temperatūra / Augšējā temperatūras robeža / Hoogste temperatuurlimiet / Øvre temperaturgrænse / Góma granica temperatury / Limite máximo de temperatura / Limită maximă de temperatură / Верхний предел температуры / Horná hranica teploty / Gornja granica temperature / Øvre temperaturgræns / Sicaklık üst sınırı / Максимальна температура / 温度上限



Keep dry / Παзете сухо / Skladujte v suchém prostřídí / Opbevaes tørt / Trocklagern / Φυλάξτε το στεγνό / Mantener seco / Hoida kuivas / Conserver au sec / Držati na suhom / Százás helyen tartandó / Tenere all'asciutto / Құрғақ күйінде ұста / 건조 상태 유지 / Laikykite sausiai / Uzglabāt sausu / Droog houden / Holdes tørt / Przechowywać w stanie suchym / Manter seco / A se feri de umezeală / Не допускать попадания влаги / Lohykäite suhuna / Föörvaras tørt / Kuru bir şekilde muhafaza edin / Беретти өң вологи / 请保持干燥



Collection time / Време на събиране / Čas odběru / Orsamlingsstidspunkt / Entnahmehurzeit / Ώρα συλλογής / Hora de recogida / Kogumisaeg / Heure de prélèvement / Sali prikupljanja / Mintavétel időpontja / Ora di raccolta / Жынау уақыты / 수집 시간 / Paėmimo laikas / Savākšanas laiks / Verzameltijd / Tid pravevatking / Godzina pobrania / Hora de colheita / Ora colectării / Время сбора / Doba odboru / Vreme prikupljanja / Uppsamlingslid / Toplana zamani / Час забору / 采集时间



Peel / Обелете / Otevřete zde / Ábn / Abziehen / Αποκολλήστε / Desprendre / Koorida / Décoller / Olvortni skiní / Húzza le / Staccare / Υστίρηι қабатын алып таста / 벗기 / Pięści ćia / Atfīmēt / Schillen / Trekk av / Oderwaç / Destacar / Se dezlipęște / Отклеить / Odtrhnite / Oljušiti / Dra isår / Αγίрма / Відклеїти / 撕下



Perforation / Перфорация / Perforsce / Perforering / Διήτρηση / Perforación / Perforatsioon / Perforacija / Perforálás / Perforazione / Teckig tecky / 권취선 / Perforacija / Perforacija / Perforatie / Perforacja / Perfuraçāo / Perforare / Перфорация / Perforácia / Perforasyon / Перфорация / 穿孔



Do not use if package damaged / Не използвайте, ако опаковката е повредена / Nepoužívejte, je-li obal poškozenu / Må ikke anvendes hvis emballagen er beskadiget / Inihal beschädigter Packungnicht verwenden / Μη χρησιμοποιείτε εάν η συσκευασία έχει υποστεί ζημιό. / No usar si el paquete está dañado / Mitte kasutada, kui pakend on kahjustatud / Ne pas l'utiliser si l'emballage est endommagé / Ne koristiti ako je oštećeno pakiranje / Ne használni, ha a csomagolás sérült / Non usare se la confezione è danneggiata / Eger paket bızynan bolssa, pайдаланба / पैकिगी संसर्गल क्कु सुसु क्कु / Jei pakuoje pažeista, nenaudoti / Nelietoti, ja lepakojimas bojāts / Niet gebruiken indien de verpakking beschadigd is / Må ikke brukes hvis pakke er skadet / Nie używać, jeśli opakowanie jest uszkodzone / Não usar se a embalagem estiver danificada / A nu se folosi dacă pachetul este deteriorat / Не использовать при повреждении упаковки / Nepoužívejte, ak je obal poškozenu / Ne koristite ako je pakovanje oštećeno / Använd ej om förpackningen är skadad / Ambalaj hasar görmüŕse kullanmayın / Не використовувати за пошкодженої упаковки / 如果包装破损, 请勿使用



Keep away from heat / Παзете от топлина / Nevyslavujte přilížnému teplu / Må ikke udsættes for varme / Vor Wärme schützen / Κρατήστε το μακριά από τη θερμότητα / Mantener alejado de fuentes de calor / Hoida eemal valguses / Protéger de la chaleur / Držati dalje od izvora topline / Óvja a melegtől / Tenere lontano dal calore / Сапқын жерде сақта / 열을 피해야 함 / Laikyti atokiau nuo šilumos šaltinių / Sargāt no karstuma / Beschermen tegen warmte / Må ikke utsettes for varme / Przechowywać z dala od źródeł ciepła / Manter ao abrigo do calor / A se feri de căldură / He нагревать / Uchovávať mimo zdroja tepla / Držite dalje od toplote / Får ej utsättas för värme / Isidan uzak tutun / Беретти від дії тєпна / 请远离热源



Cut / Срежете / Odsňhňete / Klip / Schneiden / Кóпте / Cortar / Lóigata / Découper / Rezi / Vágja ki / Tagliare / Keciřis / 클라내기 / Kirpti / Nogriez / Knippen / Kutt / Odciać / Cortar / Decuparj / Отрезать / Odsňhňite / Iseći / Klipp / Kesme / Поарізати / 剪下



Collection date / Дата на събиране / Datum odběru / Orsamlingsdato / Entnahmedatum / Ημερομηνία συλλογής / Fecha de recogida / Kogumiskupäev / Date de prélèvement / Dani prikupljanja / Mintavétel dátuma / Data di raccolta / Жынаған тiзбекүні / 수집 날짜 / Paėmimo data / Savākšanas datums / Verzameldatum / Dato pravevatking / Data pobrania / Data de colheita / Data colectării / Дата сбора / Doba odboru / Datum prikupljanja / Uppsamlingsdatum / Toplana tarihi / Дата забору / 采集日期

Karina Valeria Traverso
Co-Directora Técnica / Apoderada
M.N. 14.733 - N.P. 27291
Beeton Tickson Argentina SRL



µL/test / µL/test / µL/Test / µL/εξέταση / µL/prueba / µL/teszt / µL/테스트 / мкЛ/тест / µL/tyrimas / µL/pārbaude / µL/TESTE / мкЛ/анализ / µL/检测



Keep away from light / Παρηγε от светлина / Nevystavujte světlu / Má ikke udsættes for lys / Vor Licht schützen / Κρατήστε το μακριά από το φως / Mantener alejado de la luz / Holda eemal valgusest / Conserver à l'abri de la lumière / Držati dalje od svetla / Fény nem érheti / Tenere al riparo dalla luce / Қараңғыланған жерде ұста / 빛을 피해야 함 / Laikyti atokiau nuo šilumos šaltinių / Sargát no gaismas / Niet blootstellen aan zonlicht / Má ikke utsettes for lys / Przechowywać z dala od źródła światła / Manter ao abrigo da luz / Feriti de lumină / Хранить в темноте / Uchovávať mimo dosahu svetla / Držite dalje od svetlosti / Får ej utsättas för ljus / Işıktan uzak tutun / Берегти від дії світла / 请远离光线



Hydrogen gas generated / Образуван в водород газ / Možnost úniku plynného vodíku / Frembringer hydrogengas / Wasserstoffgas erzeugt / Δημιουργία αερίου υδρογόνου / Producción de gas de hidrógeno / Vesinikgaasi tekitalud / Produit de l'hydrogène gazeux / Sadržaj hidrogen vodik / Hidrogén gáz fejleszt / Produzione di gas idrogeno / Газотекст сурети пайда болды / 수소 가스 생성됨 / Išskiria vandenilio dujas / Rodas ūdeņradis / Waterstofgas gegenereerd / Hydrogengass generert / Powoduje powstawanie wodoru / Produção de gás de hidrogénio / Generare gaz de hidrogen / Выделение водорода / Vyrobené použitím vodíka / Oslobada se vodonik / Genererad vätdgas / Αέρια çıkan hidrojen gazı / Реакція з виділенням водню / 会产生氢气



Patient ID number / ИД номер на пациента / ID pacienta / Patientens ID-nummer / Patienten-ID / Αριθμός αναγνώρισης ασθενούς / Número de ID del paciente / Patsiendi ID / No d'identification du patient / Identifikacijski broj pacijenta / Beteg azonosító száma / Numero ID paziente / Пациенттің идентификациялық нөмірі / 환자 ID 번호 / Paciento identifikavimo numeris / Pacienta ID numurs / Identificatijsnummer van de patiënt / Patientens ID-nummer / Numer ID pacjenta / Número da ID do doente / Număr ID pacient / Идентификационный номер пациента / Identifikačné číslo pacienta / ID broj pacijenta / Patientnummer / Hasta kimlik numarası / Идентификатор пациента / 患者标识号



Fragile, Handle with Care / Чупливо, Работете с необходимото внимание. / Kéhhé. Pfi manipulaci postupujte opatrně. / Forsigtig, kan gå i stykker. / Zerbrechlich, vorsichtig handhaben. / Εύθραστο. Χειρτοτείτε το με προσοχή. / Frágil. Manipular con cuidado. / Óm, käsitsege ettevaallikult. / Fragile. Manipuler avec précaution. / Lomljivo, rukujte pažljivo. / Törékeny! Óvatosan kezelendő. / Fragile, maneggiare con cura. / Сынғыш, абайлап пайдаланыңыз. / 조심 깨지기 쉬운 처리 / Trapu, elkites atsargial. / Trausls; plkotes uzmanīgi / Breakbaar, voorzichtig behandelen. / Ømtålig, håndter forsigtig. / Kruha zavartošč, przenosić ostrożnie. / Frágil, Manuseie com Cuidado. / Frágil, manipulați cu atenție. / Хрупкое! Обращаться с осторожностью. / Krehké, využaduje sa opatrná manipulácia. / Lomljivo - rukujte pažljivo. / Bräckligt. Hantera försiktigt. / Kolay Kırılır, Dikkatli Tayin. / Тендітпа, звертатися з обережністю / 易碎, 小心轻放

Servicio técnico: póngase en contacto con el representante local de BD o visite bd.com.

bd.com/e-labeling

Europe, CH, GB, NO:		+800 135 79 135
International:		+31 20 794 7071
AR	+800 135 79 135	LT 8800 30728
AU	+800 135 79 135	MT +31 20 796 5693
BR	0800 591 1055	NZ +800 135 79 135
CA	+1 855 805 8539	RO 0800 895 084
CO	+800 135 79 135	RU +800 135 79 135
EE	0800 0100567	SG 800 101 3366
GR	00800 161 22015 7799	SK 0800 606 287
HR	0800 804 804	TR 00800 142 064 866
IL	+800 135 79 135	US +1 855 236 0910
IS	800 8996	UY +800 135 79 135
LI	+31 20 796 5692	VN 122 80297



Becton, Dickinson and Company
7 Loveton Circle
Sparks, Maryland 21152 USA



Benex Limited
Pottery Road, Dun Laoghaire
Co. Dublin, Ireland

Australian Sponsor:
Becton Dickinson Pty Ltd.
66 Waterloo Road
Macquarie Park NSW 2113
Australia

New Zealand Sponsor:
Becton Dickinson Limited
14B George Bourke Drive
Mt. Wellington Auckland 1060
New Zealand

Made in USA.

BD, the BD Logo, and MAX are trademarks of Becton, Dickinson and Company or its affiliates. © 2020 BD. All rights reserved.

Karina Valeria Traverso
Co-Directora Técnica y Asesorada
M.N. 14.715 - M.D. 20.293
Becton Dickinson Argentina SRL

BECTON DICKINSON ARGENTINA S.R.L.
 Av. Del Libertador 110 2° Piso - C.P. B1638BEN
 Vicente López – Buenos Aires - Argentina
 Tel.: 0800 444 5523



PROYECTO DE RÓTULOS

ROTULOS EXTERNOS

BD MAX™ MDR-TB

BD MAX™ MDR-TB REF: 443878

For the detection of MTB-complex and for the detection of mutations of the *rpoB* gene associated with rifampin resistance as well as mutations in the *katG* gene and *inhA* promoter region both of which are associated with isoniazid resistance. / Pour la détection du complexe *M. tuberculosis* et des mutations du gène *rpoB* associées à une résistance à la rifampicine, ainsi que des mutations du gène *katG* et de la région du promoteur de gène *inhA* qui sont associées à une résistance à l'isoniazide. / Para la detección del complejo MTB y para la detección de mutaciones del gen *rpoB* asociado a la resistencia a la rifampicina, así como mutaciones en el gen *katG* y la región promotora de *inhA*, ambas asociadas a la resistencia a isoniazida.

24 x Master Mix (E6) / mélange réactionnel (E6) / mezcla maestra (E6)
 24 x Master Mix (E5) / mélange réactionnel (E5) / mezcla maestra (E5)
 24 x Extraction Tubes / tubes d'extraction / tubos de extracción
 24 x Sample Tubes / tubes d'échantillon / tubos de muestras
 25 x Septum Caps / capuchons avec septum / tapones con septum
 25 x Transfer Pipets / pipettes de transfert / pipetas de transferencia
 24 x Strips containing / barrettes contenant / tiras que contienen:
 Wash Buffer (0.75 mL) / tampon de lavage (0.75 mL) / tampón de lavado (0.75 mL)
 Elution Buffer (0.75 mL) / tampon d'éluion (0.75 mL) / tampón de elución (0.75 mL)
 Neutralization Buffer (0.75 mL) / tampon de neutralisation (0.75 mL) / tampón de neutralización (0.75 mL)
 Binding Solution (0.75 mL) / solution de fixation (0.75 mL) / solución de fijación (0.75 mL)

BD (the BD logo and MAX) are trademarks of Becton, Dickinson and Company or its affiliates.
 © 2020 BD. All rights reserved.
 Master Mix, Extraction Tubes and Strips Made in Canada
 Sample Tubes and Septum Caps Made in USA
 Transfer Pipets Made in Mexico

Warning
 H315, H319, H402, H412
 P280, P302+P352
 P305+P351+P338
 P501

1/00000

bd.com/e-labeling
 Europe, CH, GB, NO +800 135 79 135
 International +31 20 794 7071
 AR +800 135 79 135
 BR +800 135 79 135
 CL +800 561 1556
 CA +1 855 892 8538
 CO +800 135 79 135
 EE 0000 0100267
 SA 0000 101 22153 7759
 HK 0000 804 804
 IL +800 135 79 135
 IN 800 86048
 IT +31 20 798 5692
 LT 8000 9028
 MY +31 20 798 5693
 NZ +800 135 79 135
 RO 0000 895 084
 RU +800 135 79 135
 SG 800 167 8386
 TW 0000 602 287
 US 0000 182 004 608
 VN +1 652 228 0910
 MX +800 135 79 135
 122 60297

Customer Barcode
 E0819(03)
 LOT YJJRRR
 YYYY-MM-DD

Respiratory

BD MAX™ MDR-TB REF: 443878

For the detection of MTB-complex and for the detection of mutations of the *rpoB* gene associated with rifampin resistance as well as mutations in the *katG* gene and *inhA* promoter region both of which are associated with isoniazid resistance. / Pour la détection du complexe *M. tuberculosis* et des mutations du gène *rpoB* associées à une résistance à la rifampicine, ainsi que des mutations du gène *katG* et de la région du promoteur de gène *inhA*, qui sont associées à une résistance à l'isoniazide. / Para la detección del complejo MTB y para la detección de mutaciones del gen *rpoB* asociado a la resistencia a la rifampicina, así como mutaciones en el gen *katG* y la región promotora de *inhA*, ambas asociadas a la resistencia a isoniazida.

24 x Master Mix (E6) / mélange réactionnel (E6) / mezcla maestra (E6)
 24 x Master Mix (E5) / mélange réactionnel (E5) / mezcla maestra (E5)
 24 x Extraction Tubes / tubes d'extraction / tubos de extracción
 24 x Sample Tubes / tubes d'échantillon / tubos de muestras
 25 x Septum Caps / capuchons avec septum / tapones con septum
 25 x Transfer Pipets / pipettes de transfert / pipetas de transferencia
 24 x Strips containing / barrettes contenant / tiras que contienen:
 Wash Buffer (0.75 mL) / tampon de lavage (0.75 mL) / tampón de lavado (0.75 mL)
 Elution Buffer (0.75 mL) / tampon d'éluion (0.75 mL) / tampón de elución (0.75 mL)
 Neutralization Buffer (0.75 mL) / tampon de neutralisation (0.75 mL) / tampón de neutralización (0.75 mL)
 Binding Solution (0.75 mL) / solution de fixation (0.75 mL) / solución de fijación (0.75 mL)

BD (the BD logo and MAX) are trademarks of Becton, Dickinson and Company or its affiliates.
 © 2020 BD. All rights reserved.
 Master Mix, Extraction Tubes and Strips Made in Canada
 Sample Tubes and Septum Caps Made in USA
 Transfer Pipets Made in Mexico

Warning
 H315, H319, H402, H412
 P280, P302+P352
 P305+P351+P338
 P501

1/00000

Customer Barcode
 E0819(03)
 LOT YJJRRR
 YYYY-MM-DD

Respiratory

Sobrerótulo

Establecimiento importador: Becton Dickinson Argentina SRL

Depósito: Av Otto Krausse N° 4.205/ Av. Ingeniero Eiffel N° 4.180, sector J/4250, El Triángulo, Partido de Malvinas Argentinas, Buenos Aires, Argentina

Teléfono: 0800-444-5523

E-mail: arc_argentina@bd.com

Director Técnico: Nora Silvina Lucero, Farmacéutica MN N° 15.549

Autorizado por ANMAT: PM-634-576

Karina Valeria Traverso
 Coordinadora Técnica / Apoderada
 MN 4.733 - M.P. 20.293
 Becton Dickinson Argentina SRL

BECTON DICKINSON ARGENTINA S.R.L.
 Av. Del Libertador 110 2° Piso - C.P. B1638BEN
 Vicente López – Buenos Aires - Argentina
 Tel.: 0800 444 5523



Advancing the
 world of health

USO PROFESIONAL EXCLUSIVO – VENTA EXCLUSIVA A LABORATORIOS DE ANALISIS CLINICOS.

BD MAX™STR

	REF 443806 ▽ 48 x 8mL		REF 443806 ▽ 48 x 8mL
For use with the BD MAX™ System		For use with the BD MAX™ System	
<p>BD MAX™ STR BD MAX STR is a reagent intended to liquefy sputum specimens and reduce the viability of <i>Mycobacterium tuberculosis</i> complex prior to further processing in the BD MAX™ System. BD MAX STR est un réactif destiné à liquéfier les échantillons d'expectoration et à réduire la viabilité du complexe <i>Mycobacterium tuberculosis</i> avant de procéder à un traitement ultérieur dans le système BD MAX. BD MAX STR es un reactivo diseñado para licuar muestras de esputo y reducir la viabilidad del complejo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> antes de proseguir con el procesamiento de la prueba en el sistema BD MAX.</p>			
<p>H314, H401 P280, P303+P361+P353, P305+P351+P338, P301+P330+P331, P405, P501</p> <p>Danger</p>		<p>Becton, Dickinson and Company 7 Loveton Circle Sparks, MD 21152 USA</p> <p>Australian Sponsor: Becton Dickinson Pty Ltd. 4 Research Park Drive Macquarie University Research Park North Ryde, NSW 2113</p> <p>Benex Limited Pottery Road, Dun Laoghaire Co. Dublin, Ireland</p> <p>Made in USA 500008637(02) </p>	
<p>© 2018 BD, BD, the BD Logo and BD MAX are trademarks of Becton, Dickinson and Company.</p>		<p>© 2018 BD, BD, the BD Logo and BD MAX are trademarks of Becton, Dickinson and Company.</p>	

	REF 443806 ▽ 48 x 8mL	
For use with the BD MAX™ System		For use with the BD
<p>BD MAX™ STR BD MAX STR is a reagent intended to liquefy sputum specimens and reduce the viability of <i>Mycobacterium tuberculosis</i> complex prior to further processing in the BD MAX™ System. BD MAX STR est un réactif destiné à liquéfier les échantillons d'expectoration et à réduire la viabilité du complexe <i>Mycobacterium tuberculosis</i> avant de procéder à un traitement ultérieur dans le système BD MAX. BD MAX STR es un reactivo diseñado para licuar muestras de esputo y reducir la viabilidad del complejo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> antes de proseguir con el procesamiento de la prueba en el sistema BD MAX.</p>		
<p>H314, H401 P280, P303+P361+P353, P305+P351+P338, P301+P330+P331, P405, P501</p> <p>Danger</p>		<p>Becton, Dickinson and Company 7 Loveton Circle Sparks, MD 21152 USA</p> <p>Benex Limited Pottery Road, Dun Laoghaire Co. Dublin, Ireland</p>
<p>© 2018 BD, BD, the BD Logo and BD MAX are trademarks of Becton, Dickinson and Company.</p>		<p>© 2018 BD, BD, the BD Logo and BD MAX are trademarks of Becton, Dickinson and Company.</p>

Sobrerótulo

Establecimiento importador: Becton Dickinson Argentina SRL

Depósito: Av Otto Krausse N° 4.205/ Av. Ingeniero Eiffel N° 4.180, sector J/4250, El Triángulo, Partido de Malvinas Argentinas, Buenos Aires, Argentina

Teléfono: 0800-444-5523

E-mail: arc_argentina@bd.com

Director Técnico: Nora Silvina Lucero, Farmacéutica MN N° 15.549

Autorizado por ANMAT: PM-634-576

Karina Valeria Traverso
 Co-Directora Técnica / Aprobada
 M.N. 733 - C.P. 27238
 Becton Dickinson Argentina SRL

BECTON DICKINSON ARGENTINA S.R.L.
 Av. Del Libertador 110 2° Piso - C.P. B1638BEN
 Vicente López – Buenos Aires - Argentina
 Tel.: 0800 444 5523



USO PROFESIONAL EXCLUSIVO – VENTA EXCLUSIVA A LABORATORIOS DE ANALISIS CLINICOS.

ROTULOS INTERNOS

BD MAX™ MDR-TB

BD MAX™ MDR-TB
 Master Mix (E5)
 Mélange réactionnel (E5)
 Mezcla maestra (E5)

E0815(02)

LOT YJJRRR YYYY-MM-DD

Becton, Dickinson and Company, 7 Loveton Circle,
 Sparks, MD 21152 USA
 Benex Limited, Pottery Road, Dun Laoghaire, Co. Dublin, Ireland

1/00000

BD MAX™ MDR-TB
 Master Mix (E6)
 Mélange réactionnel (E6)
 Mezcla maestra (E6)

E0814(02)

LOT YJJRRR YYYY-MM-DD

Becton, Dickinson and Company, 7 Loveton Circle,
 Sparks, MD 21152 USA
 Benex Limited, Pottery Road, Dun Laoghaire, Co. Dublin, Ireland

1/00000

BD MAX™ MDR-TB
 Extraction Tubes (E7)
 Tubes d'extraction (E7)
 Tubos de extracción (E7)

E0816(02)

LOT YJJRRR YYYY-MM-DD

Becton, Dickinson and Company, 7 Loveton Circle,
 Sparks, MD 21152 USA
 Benex Limited, Pottery Road, Dun Laoghaire, Co. Dublin, Ireland

1/00000

BD MAX™ MDR-TB E0817(02)

Sample Tube
 Tube d'échantillon
 Tubo de muestra

B2ZYJJRRYYYYMMDDSSSS

LOT YJJRRR YYYY-MM-DD

Becton, Dickinson and Company, Sparks, MD 21152 USA
 Benex Limited, Dun Laoghaire, Ireland

MDR-TB

LOT YJJRRR

YYYY-MM-DD

EXP SSSS E0905(02)

Warning

BD MAX™ ∇ 25

TRANSFER PIPETS / PIPETTES DE TRANSFERT / PIPETAS DE TRANSFERENCIA
 Graduated 3 mL, LG Bulb / graduée 3 mL, grande ampoule / graduados, de 3 mL, bombilla grande

Part # 700014180 E0904(02)

LOT YJJRRR

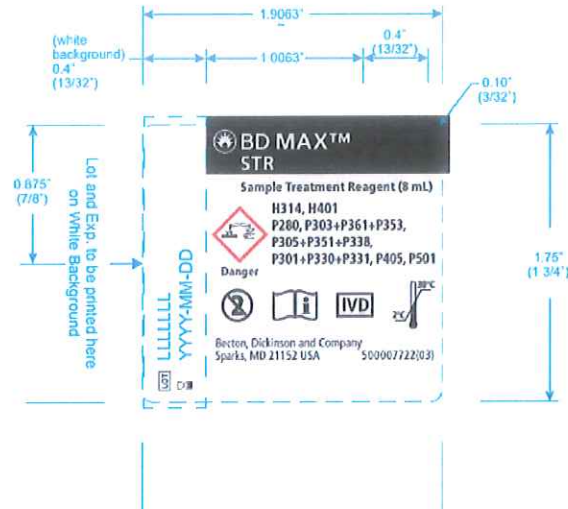
Becton, Dickinson and Company, 7 Loveton Circle, Sparks, MD 21152 USA
 © 2019 BD, BD, the BD Logo and BD MAX are trademarks of Becton, Dickinson and Company.
 Made in Mexico

Karina Valeria Traverso
 Co-Directora Técnica / Asesorada
 M.N. 16.733 / 4.1-20.293
 Becton Dickinson Argentina SRL

BECTON DICKINSON ARGENTINA S.R.L.
Av. Del Libertador 110 2° Piso - C.P. B1638BEN
Vicente López – Buenos Aires - Argentina
Tel.: 0800 444 5523



BD MAX™ STR



Establecimiento elaborador:

BD MAX™ MDR-TB

Elaborado por: GeneOhm Sciences Canada Inc., 2555 Boul. Du Parc Technologique, Québec, G1 4S5, Québec, (Canada) para: Becton Dickinson & Company, 7 Loveton Circle, Sparks, Maryland, 21152 (USA).

BD MAX™ STR

Becton Dickinson & Company, Loveton Circle, Sparks, Maryland, 21152, (USA).

Karina Valeria Traverso
Co-Directora Técnica / Asesora
M.N. 14.733 - M.P. 20.293
Becton Dickinson Argentina SRL

BECTON DICKINSON ARGENTINA S.R.L.
Av. Del Libertador 110 2° Piso - C.P. B1638BEN
Vicente López – Buenos Aires - Argentina
Tel.: 0800 444 5523



PROYECTO DE INSTRUCCIONES DE USO

BD MAX™ MDR-TB



BD MAX™ STR



Establecimiento elaborador:

BD MAX™ MDR-TB

Elaborado por: GeneOhm Sciences Canada Inc., 2555 Boul. Du Parc Technologique, Québec, G1 4S5, Québec, (Canada) para: Becton Dickinson & Company, 7 Loveton Circle, Sparks, Maryland, 21152 (USA).

BD MAX™ STR

Becton Dickinson & Company, Loveton Circle, Sparks, Maryland, 21152, (USA).

Sobrerótulo

Establecimiento importador: Becton Dickinson Argentina SRL

Depósito: Av Otto Krausse N° 4.205/ Av. Ingeniero Eiffel N° 4.180, sector J/4250, El Triángulo, Partido de Malvinas Argentinas, Buenos Aires, Argentina

Teléfono: 0800-444-5523

E-mail: crc_argentina@bd.com

Director Técnico: Nora Silvina Lucero, Farmacéutica MN N° 15.549

Autorizado por ANMAT: PM-634-576

USO PROFESIONAL EXCLUSIVO – VENTA EXCLUSIVA A LABORATORIOS DE ANALISIS CLINICOS.

Karina Valeria Travenço
Co-Directora Técnica / Autorizada
M.N. 11.753 - M.P. 20.293
Becton Dickinson Argentina SRL



ANEXO

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIO VARIFARMA S.A.

Nº de Legajo de la empresa: 7216

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: ARCUTIB

Nombre Genérico (IFA/s): BARICITINIB

Concentración: 2 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

BARICITINIB 2 mg

Excipiente (s)

CELULOSA MICROCRISTALINA 134 mg NÚCLEO 1
MANITOL 50 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 12 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 2 mg NÚCLEO 1
ALCOHOL POLIVINILICO 2,4 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 1,26 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 4000 1,21 mg CUBIERTA 1
TALCO 0,89 mg CUBIERTA 1
FD&C amarillo N°5 (CI 19140) 0,12 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 0,12 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/ALU

Contenido por envase primario: BLISTER POR 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 1 BLISTER POR 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 2 BLISTER POR 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 4 BLISTER POR 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 7, 14, 28

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A

30°C. EN SU ENVASE ORIGINAL PARA PROTEGERLO DE LA HUMEDAD.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: L04AA37

Acción terapéutica: Inmunosupresores selectivos

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Artritis reumatoidea Arcutib está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoidea activa de moderada a severa en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. Arcutib se puede utilizar en monoterapia o en combinación con Metotrexato. Dermatitis atópica Arcutib está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a severa en pacientes adultos que son candidatos a tratamiento sistémico.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A.	239/18	ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País

LABORATORIO VARIFARMA S.A	239/18	ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
------------------------------	--------	---------------------------------	-----------------------------	------------------------

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A.	239/18	ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: ARCUTIB

Nombre Genérico (IFA/s): BARICITINIB

Concentración: 4 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

BARICITINIB 4 mg

Excipiente (s)

CELULOSA MICROCRISTALINA 268 mg NÚCLEO 1
 MANITOL 100 mg NÚCLEO 1
 CROSCARMELOSA SODICA 24 mg NÚCLEO 1
 ESTEARATO DE MAGNESIO 4 mg NÚCLEO 1
 ALCOHOL POLIVINILICO 4,8 mg CUBIERTA 1
 POLIETILENGLICOL 4000 2,42 mg CUBIERTA 1
 TALCO 1,78 mg CUBIERTA 1
 DIOXIDO DE TITANIO 1,36 mg CUBIERTA 1
 COLORANTE AZUL INDIGO CARMIN LACA ALUMINICA (CI 73015) 1,1 mg CUBIERTA 1
 COLORANTE AZUL BRILLANTE (CI 42090) 0,54 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/ALU



Contenido por envase primario: BLISTER POR 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 1 BLISTER POR 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 2 BLISTER POR 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 4 BLISTER POR 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 7, 14, 28

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A

30°C. EN SU ENVASE ORIGINAL PARA PROTEGERLO DE LA HUMEDAD.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: L04AA37

Acción terapéutica: Inmunosupresores selectivos

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Artritis reumatoidea Arcutib está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoidea activa de moderada a severa en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. Arcutib se puede utilizar en monoterapia o en combinación con Metotrexato. Dermatitis atópica Arcutib está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a severa en pacientes adultos

que son candidatos a tratamiento sistémico.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A.	239/18	ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A.	239/18	ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A.	239/18	ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2000-000405-20-3



Ministerio de Salud
Argentina

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

22 de septiembre de 2021

DISPOSICIÓN N° 7194**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)****CERTIFICADO N° 59544****TROQUELES****EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000405-20-3**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
BARICITINIB 1 mg## DESISTIDA ## - COMPRIMIDO RECUBIERTO	No Corresponde
BARICITINIB 2 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	667768
BARICITINIB 4 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	667771



SIERRAS Roberto Daniel
CUIL 20182858685

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Página 1 de 1