



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

Disposición

Número: DI-2019-1169-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 30 de Enero de 2019

Referencia: 1-47-3110-6141/17-1

VISTO el expediente N° 1-47-3110-6141/17-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por los presentes actuados la firma WM ARGENTINA S.A solicita autorización de modificación del registro del Producto para diagnóstico de uso "in vitro" denominado: 1) VITROS IMMUNODIAGNOSTIC PRODUCTS ESTRADIOL REAGENT PACK; 2) VITROS IMMUNODIAGNOSTIC PRODUCTS ESTRADIOL CALIBRATORS.

Que lo solicitado se encuadra dentro de los alcances de la Disposición ANMAT N° 2674/99 y la documentación aportada ha satisfecho los requisitos de la normativa aplicable.

Que en el expediente de referencia consta el informe técnico producido por el Servicio de Productos para Diagnóstico que establece que se autoriza la modificación solicitada.

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

Que la presente se dicta en virtud de las facultades conferidas por los Decretos N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase la modificación del Certificado N° 3280 del producto para diagnóstico de uso in vitro denominado: 1) VITROS IMMUNODIAGNOSTIC PRODUCTS ESTRADIOL REAGENT PACK; 2) VITROS IMMUNODIAGNOSTIC PRODUCTS ESTRADIOL CALIBRATORS.

ARTICULO 2º.- Aceptase la modificación en el uso previsto para el producto que consta en el certificado de la referencia que en lo sucesivo será: 1) Diseñado para la determinación cuantitativa de Estradiol en suero y plasma humanos (heparina o EDTA) utilizando el sistema de inmunodiagnóstico VITROS ECi/ ECiQ, el sistema de inmunodiagnóstico VITROS 3600 y el VITROS 5600 Integrated System; 2) Para utilización en la calibración del sistema de inmunodiagnóstico VITROS ECi/ ECiQ, el sistema de inmunodiagnóstico VITROS 3600 y el VITROS 5600 Integrated System, para la determinación cuantitativa de Estradiol en suero y plasma humanos (heparina o EDTA).

ARTICULO 3º.- Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de instrucciones de uso que obran en documento N°IF-2019-00924146-APN-DNPM#ANMAT.

ARTICULO 4º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado de Inscripción N° 3280 cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTÍCULO 5º.- Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica al nuevo producto. Por el Departamento de Mesa de Entrada, notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición, conjuntamente con rótulos e instrucciones de uso autorizados y el Certificado mencionado en el artículo 4º. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-47-3110-6141/17-1

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.01.30 15:52:01 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

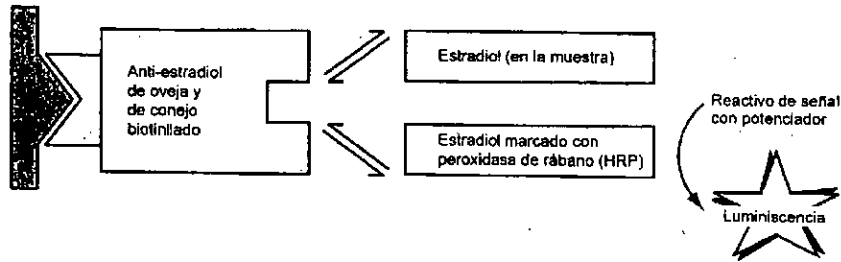
Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2019.01.30 15:52:05 -0300

INSTRUCCIONES DE USO
Advertencias y precauciones

Esquema de la reacción

Pocillo recubierto de estreptavidina



Advertencias y precauciones

ADVERTENCIA: *Material potencialmente infeccioso*

Los productos derivados de sangre humana proporcionados como componentes del VITROS Estradiol Reagent Pack y de los calibradoras VITROS Estradiol Calibrators se han obtenido de donantes a los que se realizaron análisis individualmente que dieron negativo para el antígeno de superficie de la hepatitis B, los anticuerpos frente al virus de la inmunodeficiencia humana (HIV 1+2) y el virus de la hepatitis C (HCV), usando los métodos aprobados (inmunoensayos enzimáticos). Tratar como si pudiese transmitir agentes infecciosos.

El material de origen humano deberá manipularse con precaución. Todas las muestras se consideran potencialmente infecciosas. Ninguno de los métodos actuales ofrece plenas garantías de ausencia del virus de la hepatitis B, HCV, HIV 1+2 o de cualquier otro agente infeccioso. Manipule, use, conserve y elimine los residuos sólidos y líquidos de las muestras y componentes de la prueba o de acuerdo con los procedimientos definidos en las directrices o reglamentos nacionales aplicables sobre seguridad de productos biopeligrosos (p. ej., la directiva M29^a del CLSI).

ADVERTENCIA: *Contiene Kathon o ProClín 200 (CAS 55965-84-9)*

El VITROS Estradiol Reagent Pack y los VITROS Estradiol Calibrators contienen Kathon o ProClín 200 al 0,5% y al 2%, respectivamente. H317: Puede provocar una reacción alérgica en la piel. P280: Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección. P302 + P352: EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL: Lavar con agua y jabón abundantes. P333 + P313: En caso de irritación o erupción cutánea: Consultar a un médico. P363: Lavar las prendas contaminadas antes de volver a usarlas.

Consulte en www.orthoclinical.com las Fichas de Datos de Seguridad y los datos de contacto de OCD.

ADVERTENCIA



Reactivos

Contenido del kit de reactivos

1 kit de reactivos contiene:

- 100 pocillos recubiertos (estreptavidina, bacteriana; se fija a ≥ 2 ng de biotina/pocillo).



- 13,3 mL de reactivo de conjugado (estradiol marcado con HRP, ≥ 80 ng/mL) en tampón con albúmina sérica y un agente antimicrobiano.
- 8,4 mL de reactivo de anticuerpo biotinilado (anti-estradiol de conejo biotinilado y anti-estradiol de oveja biotinilado, se fija a ≥ 7 pmol estradiol/mL) en tampón con suero humano y un agente antimicrobiano.

Manipulación del kit de reactivo

- El kit de reactivos se suministra listo para su uso.
- El kit de reactivos contiene reactivos líquidos homogéneos que no requieren agitación ni mezclado antes de cargarlos en el sistema.
- Como ocurre con todas las soluciones para inmunoensayo basadas en proteínas, una manipulación inadecuada del kit de reactivos puede dar lugar a la formación de espuma en la superficie del reactivo. Evite agitarlo, ya que podría provocar la aparición de espuma o la formación de burbujas.
 - Si los kits de reactivos se caen o se agitan, pueden producirse pequeños niveles de espuma fina que podrían no ser detectados por el sistema.
 - Los kits de reactivos que contienen espuma fina que no detecta el sistema pueden dar lugar a una desviación positiva de los resultados.
- Si se ve en la necesidad de utilizar un kit de reactivos que se ha caído o agitado sin poder esperar a que se estabilice, deberá verificar su rendimiento procesando, por duplicado, muestras de control de calidad con niveles altos y bajos después de cargar el kit en el sistema.

Conservación y preparación del kit de reactivo

Reactivo	Condiciones de conservación		Estabilidad
Sin abrir	Refrigerado	2-8 °C	Fecha de caducidad
Abierto	3600/5600 (lote 1518 y superiores): En el sistema	Sistema encendido	≤ 8 semanas
	3600/5600 (lote 1510 e inferiores): En el sistema	Sistema encendido	≤ 7 semanas
	EC/ECIQ: En el sistema	Sistema encendido	≤ 8 semanas
Abierto	3600/5600 (lote 1518 y superiores): Refrigerado	2-8 °C	≤ 8 semanas
	3600/5600 (lote 1510 e inferiores): Refrigerado	2-8 °C	≤ 7 semanas
	EC/ECIQ: Refrigerado	2-8 °C	≤ 8 semanas

- El VITROS Estradiol Reagent Pack se mantiene estable hasta la fecha de caducidad que figura en el envase cuando se conserva y manipula como se indica en el envase. No utilizar después de la fecha de caducidad.
- No congele los kits de reactivos sin abrir.
- Cargue el kit de reactivos directamente de la nevera para reducir al mínimo la condensación.
- Conserve los kits de reactivos abiertos y refrigerados dentro de un estuche de conservación de kit de reactivos que contenga desecante seco.

Contenido del calibrador

- 1 juego de VITROS Estradiol Calibrators 1 y 2 (estradiol en suero humano, con agente antimicrobiano, 2 mL); valores nominales de 150 y 500 pmol/L (40,9 y 1362 pg/mL)
- Tarjeta de calibración de lote
- Tarjeta de protocolo
- 16 etiquetas de código de barras del calibrador (8 por cada calibrador)

Manipulación del calibrador

- Utilícese únicamente con kits de reactivo del mismo número de lote. Mezcle cuidadosamente las muestras por inversión y espere a que alcancen una temperatura de entre 15-30 °C antes de su uso. Cada kit contiene cantidad suficiente para un mínimo de seis determinaciones de cada calibrador.



- Evite los ciclos de congelación y descongelación repetidos.

Procedimiento del ensayo

Materiales suministrados

- VITROS Immunodiagnostic Products Estradiol Reagent Pack
- VITROS Immunodiagnostic Products Estradiol Callibrators

Materiales necesarios no suministrados

Se necesitan los siguientes elementos para realizar la prueba VITROS Estradiol:

- VITROS Immunodiagnostic Products Signal Reagent
- VITROS Immunodiagnostic Products Universal Wash Reagent
- VITROS Immunodiagnostic Products High Simple Diluent A Reagent Pack
- Materiales de control de calidad, tales como VITROS Immunodiagnostic Products RE Controls
- VITROS Immunodiagnostic Products Reagent Pack Storage Box (opcional) con desecante

Instrucciones de funcionamiento

Compruebe el inventario regularmente para facilitar la gestión de los reactivos y comprobar que hay suficiente reactivo de señal VITROS, solución de lavado universal VITROS y lotes de reactivos calibrados disponibles para el trabajo planificado. Cuando se realizan paneles de pruebas sobre una única muestra, compruebe que el volumen de la muestra es suficiente para el número de pruebas que han sido pedidas.

Para obtener información detallada consulte las instrucciones de funcionamiento de su analizador.

Nota: No utilizar el producto si está visiblemente dañado.

Dilución de la muestra

El sistema de inmunodiagnóstico VITROS y el VITROS Integrated Systems pueden diluir automáticamente hasta 5 veces las muestras de suero con concentraciones superiores al intervalo de medida en el sistema (1 parte de muestra con 4 partes de diluyente) con el Diluyente A para Muestras de Alta Concentración VITROS antes de realizar la prueba. Consulte las instrucciones de uso del kit de reactivos de Diluyente A para Muestras de Alta Concentración VITROS.

Nombre predeterminado de la prueba

El nombre predeterminado de la prueba que aparecerá en los informes del paciente es Estradiol. El nombre corto predeterminado que aparecerá en los menús de selección de la prueba y en los informes de laboratorio es E2. Estos nombres predeterminados pueden reconfigurarse en caso necesario. Para obtener información detallada consulte las instrucciones de funcionamiento de su analizador.

Calibración

Procedimiento de calibración

- La calibración es específica de cada lote; los kits de reactivos y los calibradores están unidos por un número de lote. Los kits de reactivos del mismo lote pueden utilizar la misma calibración.
- Para cada lote de reactivos nuevo, se establece una calibración maestra (una curva de respuesta a la dosis que abarca todo el intervalo de calibración). Las concentraciones para el lote de calibradores vinculado se determinan a partir de la calibración maestra.
- Asegúrese de que se encuentra disponible en el sistema la calibración maestra para cada lote nuevo de reactivos.
- Procese los calibradores de la misma manera que las muestras. La calibración no tiene que programarse si se utilizan etiquetas de códigos de barras; cargue los calibradores en cualquier orden, la calibración se iniciará automáticamente.
- Al procesar los calibradores, la señal esperada para cada calibrador se compara con la señal realmente obtenida. Seguidamente, la calibración maestra se reajusta para reflejar las diferencias entre las señales real y esperada. La validez de esta curva de calibración se evalúa frente a un intervalo de parámetros de calidad y, si es aceptable, se guarda para utilizarla con cualquier kit de reactivos de ese lote.
- La calidad de la calibración no se puede describir completamente mediante un único parámetro. Para determinar la validez de la calibración, se debe utilizar el informe de calibración junto con los valores de control aceptables.
- Es necesario realizar una nueva calibración después de un período predeterminado de calibración o cuando se carga un lote de reactivos diferente.
- Los resultados de la calibración se valoran frente a un rango de parámetros de calidad. Si algún parámetro de calidad definido no cumple los requisitos exigidos, esta información quedará codificada en el informe de calibración. Para conocer las acciones que se deben realizar tras una calibración fallida, consulte las instrucciones de funcionamiento del sistema.

IF-2019-00924146-APN-DNP#MVA/NANNT


VITROS
 Inmunodiagnóstico

INSTRUCCIONES DE USO

Control de calidad

Consulte las instrucciones de funcionamiento del sistema para obtener información detallada acerca del proceso de calibración.

Cuándo calibrar

- Cuando cambie el kit de reactivo y el lote del calibrador.
- Cada 28 días.
- Tras llevar a cabo determinados procedimientos de reparación.
- Si los resultados de control de calidad están repetitivamente fuera del rango aceptable.

Para obtener más información acerca de cuándo calibrar, consulte las instrucciones de funcionamiento del sistema.

Trazabilidad de la calibración

La calibración de la prueba VITROS Estradiol es trazable hasta calibradores de referencia internos a los que se les ha asignado un valor para correlacionarse con muestras medidas mediante cromatografía de gases de dilución isotópica/ espectrometría de masas (ID-GC/MS).

Modelo de calibración

Para crear la calibración maestra, se utiliza una función de ajuste modificada de la curva logística de cuatro parámetros. El proceso de calibración reajusta la calibración maestra para establecer una curva almacenada válida para el sistema de inmunodiagnóstico VITROS y VITROS Integrated Systems.

Intervalo de medición (comunicable)

Sistema	Intervalo de medición (comunicable)
3600	23,347–14.000 pmol/L (6,360–3813,6 pg/mL)
5600	
ECI/ECIQ	

* El límite inferior del intervalo de medición comunicado por el software del sistema se basa en el límite de detección.

Si se desea, puede volver a configurarse de nuevo el límite inferior comunicado por el sistema. Consulte las instrucciones de funcionamiento del sistema para obtener más información acerca de cómo volver a configurar el límite inferior.

Control de calidad

Selección de materiales de control de calidad

Se recomienda utilizar los controles VITROS RE siempre que se trabaje con el sistema de inmunodiagnóstico VITROS y con VITROS Integrated Systems. Los controles VITROS RE contienen 3 niveles de estradiol (bajo, medio y alto). El rendimiento de otros líquidos de control comerciales deberá evaluarse en cuanto a su compatibilidad con esta prueba antes de usarlos para el control de calidad.

Los materiales de control pueden mostrar diferencias al compararlos con otros métodos de estradiol si contienen concentraciones elevadas de conservantes, estabilizantes y otros aditivos no fisiológicos, o se alejan en algún otro modo de una verdadera matriz de plasma humano.

Es necesario establecer intervalos de valores de control de calidad adecuados para todos los materiales de control de calidad que se utilicen con la prueba VITROS Estradiol.

Recomendaciones sobre los procedimientos de control de calidad

- Las prácticas correctas de laboratorio requieren el procesamiento de controles para verificar el rendimiento de la prueba.
- Seleccione niveles de control que comprueben las concentraciones pertinentes desde el punto de vista clínico.
- Para verificar el rendimiento del sistema, analice los materiales de control:
 - Tras realizar una calibración
 - De acuerdo con las normativas locales y, al menos, una vez cada día que se realice el ensayo
 - Tras realizar determinados procedimientos de reparación

Si los procedimientos de control de calidad vigentes en su laboratorio requieren un uso más frecuente de los controles, siga dichos procedimientos.

- Analice los materiales de control de calidad de la misma manera que las muestras del paciente.
- Si los resultados del control están fuera del rango aceptable, investigue las causas antes de decidir si se va a informar o no de los resultados del paciente.
- Consulte las directrices publicadas para obtener recomendaciones genéricas sobre el control de calidad.¹¹

Para obtener más información, consulte las instrucciones de funcionamiento de su analizador.



Preparación y almacenamiento de materiales de control de calidad

Consulte la información proporcionada por el fabricante del material de control de calidad relativa a la preparación, la conservación y la estabilidad.

Resultados

Los resultados son calculados automáticamente por el sistema de inmunodiagnóstico VITROS y VITROS Integrated Systems.

Unidades de medida y conversión de unidades

Los resultados del análisis se muestran en unidades de pmol/L o pg/mL. Para configurar las unidades, consulte las instrucciones de funcionamiento de su sistema.

Convencional	Alternativas
pmol/L (pg/mL × 3,67)	pg/mL (pmol/L × 0,2724)

Limitaciones del procedimiento

ADVERTENCIA: *Los fármacos a partir de derivados de estradiol pueden interferir con la medición de estradiol del inmunoensayo, arrojando resultados de estradiol falsamente elevados.*

Interferencias conocidas

Se analizaron las interferencias en la prueba VITROS Estradiol conforme a la directriz EP7¹² del CLSI. Se analizaron en dos lotes de reactivo sustancias comúnmente encontradas. Los siguientes compuestos produjeron las desviaciones mostradas cuando se analizaron en las concentraciones indicadas.

En el apartado "Especificidad" encontrará una lista de los demás compuestos analizados que no mostraron interferencia.

Interferente	Concentración del interferente		Unidades = pmol/L		Unidades = pg/mL	
			Concentración del analito*	Desviación**	Concentración del analito*	Desviación**
Bilirrubina***	0,342 mmol/L	20 mg/dL	2750	476	749	130
Hemoglobina****	0,31 mmol/L	500 mg/dL	1583	-203	431	-55,3

* Concentración promedio de las determinaciones repetidas empleando 2 lotes de reactivos distintos.

** Estimación de la diferencia media observada.

*** Datos de bilirrubina derivados de un lote del kit maestro.

**** El hemolisado se añadió a una serie de muestras con concentraciones de VITROS Estradiol de 118-4098 pmol/L (31,6-1116,3 pg/mL)

Nota: Estos resultados son representativos. El grado de interferencia para concentraciones distintas de las indicadas puede no ser predecible a partir de estos resultados. Es posible que se encuentre en la población paciente otras sustancias que presenten interferencias.

Otras limitaciones

- Los resultados de esta o de otra prueba diagnóstica deben ser utilizados e interpretados únicamente en el contexto del cuadro clínico global.
- Los anticuerpos heterófilos en las muestras de suero o plasma pueden causar interferencias en los inmunoensayos.¹³ Estos anticuerpos pueden estar presentes en las muestras sanguíneas de individuos habitualmente expuestos a animales o que han sido tratados con productos basados en suero de animales. Cualquier resultado contradictorio con las observaciones clínicas indica la necesidad de realizar pruebas adicionales.
- Los resultados imprecisos pueden deberse a un tratamiento con esteroides o a enfermedades fisiológicas que provocan modificaciones significativas en las concentraciones de proteína sérica. Las concentraciones elevadas de estradiol pueden deberse a defectos en el metabolismo de los esteroides lejos del eje hipotálamico-hipofisario-gonadal.
- Se sabe que ciertos fármacos y afecciones clínicas alteran las concentraciones de estradiol in vivo. Para obtener información más detallada, consulte algunos de los trabajos publicados.¹⁴⁻¹⁵
- Los niveles de biotina en suero se mantienen elevados durante un período de hasta 24 horas después de la administración oral o intravenosa de biotina.¹⁷

Valores esperados e interpretación de los resultados

Se recomienda que cada laboratorio establezca sus propios valores esperados para la población a la que presta servicio.

Intervalo de referencia

Fase	Nº de muestras	Unidades = pmol/L	Unidades = pg/mL
Fase folicular normal de la mujer	59	97,5–592	26,6–161
Pico preovulatorio normal	15	685–1404	187–382
Fase lútea normal de la mujer	156	120–738	32,7–201
Mujeres posmenopáusicas	46	19,7–141	5,37–38,4
Varones normales	46	19,7–242	5,37–65,9

Este Intervalo de referencia es el 95% central de los resultados de los estudios de:

- pacientes femeninos durante la fase folicular normal, el pico preovulatorio y la fase lútea normal, determinados a partir de 15 ciclos menstruales normales
- mujeres posmenopáusicas
- varones normales

Interpretación de los resultados

Puede configurarse el sistema para que muestre indicadores "LO" o "HI" para los valores de los pacientes que se encuentren fuera del intervalo de referencia establecido. Consulte las instrucciones de funcionamiento de su analizador.

Características de rendimiento

Límite de detección

El límite de detección (LoD) de la prueba VITROS Estradiol es 23,347 pmol/L (6,360 pg/mL), determinado conforme al documento EP17 del NCCLS¹⁸ y con proporciones de falsos positivos (α) inferiores al 5% y falsos negativos (β) inferiores al 1%; basado en 693 determinaciones con 1 muestra de blanco y 5 muestras de nivel bajo. El límite del blanco (LoB) es de 8,029 pmol/L (2,187 pg/mL).

En el caso del sistema de inmunodiagnóstico VITROS 3600 y del VITROS 5600 Integrated System, el LoB y el LoD se verificaron conforme al documento NCCLS EP17.¹⁸ Los datos que se presentan representan el rendimiento del producto.

Límite de blanco y límite de detección

LoB*		LoD**	
pmol/L	pg/mL	pmol/L	pg/mL
8,029	2,187	23,347	6,360

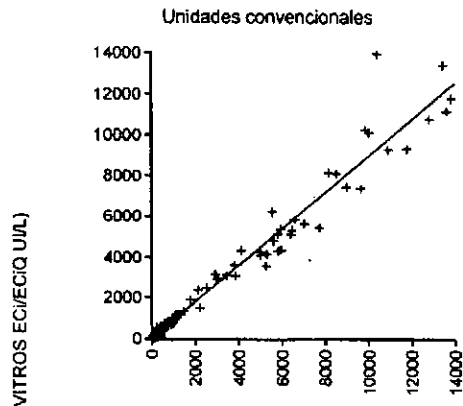
* El límite del blanco, o el mayor valor que es probable que se observe en una muestra que no contenga analito, sustituye al término "sensibilidad analítica".

** Las proporciones de positivos falsos (α) y de negativos falsos (β) fueron inferiores al 5% y 1%, respectivamente; tomando como base 693 determinaciones, con 1 muestra en blanco y 5 de bajo nivel.

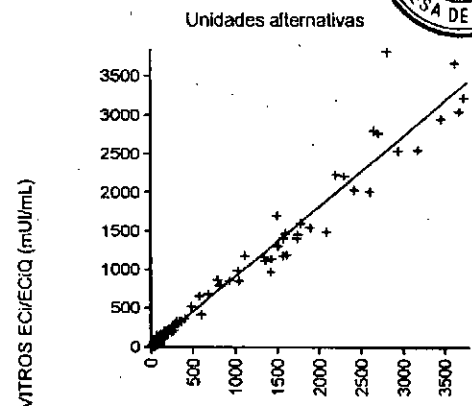
Exactitud (comparación de métodos)

La precisión se evaluó en función de la directriz EP9¹⁹ del NCLLS. Los gráficos y la tabla muestran los resultados de un estudio de comparación de métodos en que se utilizaron muestras de pacientes de diferentes categorías clínicas analizadas con el sistema de inmunodiagnóstico VITROS ECi/ECiQ en comparación con las analizadas con la prueba *Amerlite* Estradiol-60. La relación entre los dos métodos se determinó mediante regresión de Deming.²⁰

La tabla también muestra los resultados de los estudios²¹ de comparación de métodos que utilizan muestras de plasma y suero analizadas en el sistema VITROS ECi/ECiQ Immunodiagnostic, en comparación con las analizadas en el sistema de inmunodiagnóstico VITROS 3600 y en el VITROS 5600 Integrated System. La relación entre los dos métodos se determinó mediante regresión de Deming.²⁰



Método comparativo:
Prueba *Amerlite* Estradiol-60 (pmol/L)



Método comparativo:
Prueba *Amerlite* Estradiol-60 (pg/mL)

Sistema	n	Pen-diente	Coeficiente de correlación	Unidades convencionales (pmol/L)		Unidades alternativas (pg/mL)	
				Intervalo de muestras	Ordenada en el origen	Intervalo de muestras	Ordenada en el origen
EC/ECIQ frente al Método comparativo	199	0,909	0,985	16,9-13.971	-22,3	4,60-3806	-6,07
3600 frente al EC/ECIQ	103	1,00	0,991	54,8-13.489	-7,87	14,9-3674	-2,14
5600 frente al EC/ECIQ	102	1,07	0,993	54,8-12.008	-12,2	14,9-3271	-3,32

Precisión

Sistema de inmunodiagnóstico VITROS EC/ECIQ

La precisión se evaluó en función de la directriz EP5²² del NCCLS. Se analizó un duplicado del suero liofilizado de primer nivel y 2 duplicados de cada uno de las 3 muestras de suero liofilizado restantes en 2 análisis distintos cada día, en 20 días diferentes como mínimo. El experimento se realizó utilizando 2 lotes de reactivo en 2 sistemas diferentes. Los datos que se presentan representan el rendimiento del producto.

Sistema de inmunodiagnóstico VITROS 3600 y VITROS 5600 Integrated System

La precisión se evaluó en función de la directriz EP5²³ del NCCLS. Se analizaron dos duplicados de cada uno de los 3 sueros liofilizados en 2 análisis distintos cada día, en 20 días diferentes como mínimo. El experimento se realizó utilizando 1 lote de reactivo en cada sistema. Los datos que se presentan representan el rendimiento del producto.

WM ARGENTINA S. A.
MARIA FRETES
DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 8127

INSTRUCCIONES DE USO

Características de rendimiento

Sistema	Unidades = pmol/L							N° observ.	N° días
	Conc. Media de estradiol	Intraserie*		Intracalibración**		Intralaboratorio***			
		DE	CV (%)	DE	CV (%)	DE	CV (%)		
Sistema ECI/ECIQ 1	201	13,3	6,6	14,8	7,4	17,7	8,8	42	21
	241	8,90	3,7	18,6	7,7	22,3	9,3	84	21
	1356	25,3	1,9	53,3	3,9	70,8	5,2	84	21
	4711	59,7	1,3	136	2,9	225	4,8	84	21
Sistema ECI/ECIQ 2	206	8,65	4,2	11,8	5,7	13,5	6,6	40	20
	270	8,78	3,3	17,8	6,6	19,3	7,1	80	20
	1359	21,1	1,6	65,6	4,8	57,2	4,2	79	20
	4691	63,3	1,3	165	3,5	158	3,4	80	20
3600	186	6,65	3,5	10,3	5,5	11,6	6,0	92	23
	1235	22,0	1,8	35,1	2,8	44,5	3,5	92	23
	5691	109	1,9	131	2,3	183	3,2	92	23
5600	197	5,58	2,8	18,8	9,5	21,9	11,5	88	22
	1284	18,4	1,4	68,7	5,4	81,8	6,6	88	22
	5999	61,3	1,0	219	3,6	271	4,7	88	22

* Intraserie (repetibilidad). Promedio de la precisión entre duplicados de todas las series.

** Intracalibración. Precisión total, con componentes ponderados de la variación intraserie, entre series y entre días

*** Intralaboratorio. Medida del efecto de recalibración sobre la precisión total, calculada intralote de reactivo, utilizando datos de al menos 4 calibraciones.

Sistema	Unidades = pg/mL							N° observ.	N° días
	Conc. Media de estradiol	Intraserie*		Intracalibración**		Intralaboratorio***			
		DE	CV (%)	DE	CV (%)	DE	CV (%)		
Sistema ECI/ECIQ 1	54,8	3,62	6,6	4,03	7,4	4,82	8,8	42	21
	65,6	2,42	3,7	5,07	7,7	6,07	9,3	84	21
	369	6,89	1,9	14,5	3,9	19,3	5,2	84	21
	1283	16,3	1,3	37,0	2,9	61,3	4,8	84	21
Sistema ECI/ECIQ 2	56,1	2,36	4,2	3,21	5,7	3,68	6,6	40	20
	73,5	2,39	3,3	4,85	6,6	5,26	7,2	80	20
	370	5,75	1,6	17,9	4,8	15,6	4,2	79	20
	1278	17,2	1,3	44,9	3,5	43,0	3,4	80	20
3600	50,7	1,80	3,5	2,81	5,5	3,16	6,2	92	23
	336	5,89	1,8	9,56	2,9	12,1	3,5	92	23
	1550	29,7	1,9	35,7	2,3	50,0	3,2	92	23
5600	53,7	1,53	2,8	5,12	9,4	5,97	11,5	88	22
	350	5,01	1,4	18,7	5,3	22,3	6,6	88	22
	1634	16,7	1,0	59,6	3,6	73,9	4,7	88	22

* Intraserie (repetibilidad). Promedio de la precisión entre duplicados de todas las series.

** Intracalibración. Precisión total, con componentes ponderados de la variación intraserie, entre series y entre días

*** Intralaboratorio. Medida del efecto de recalibración sobre la precisión total, calculada intralote de reactivo, utilizando datos de al menos 4 calibraciones.

Especificidad

Sustancias que no interfieren

Se evaluó la prueba VITROS Estradiol en cuanto a interferencias conforme a la directriz EP7¹² del CLSI. De los compuestos analizados, ninguno causó una desviación de >10% con la prueba a las concentraciones indicadas en las concentraciones de estradiol de 1155-1262 pmol/L (315-344 pg/mL).

Compuesto	Concentración	
Biotina	20,5 nmol/l	0,5 µg/dL
Trioleína	36,1 mmol/L	3,200 mg/dL



Reactividad cruzada

La reactividad cruzada de la prueba VITROS Estradiol se evaluó añadiendo las siguientes sustancias a muestras de control sin estradiol.

Sustancia con reactividad cruzada probada	Concentración		Valor medio de la mezcla de la sustancia con reactividad cruzada		% de reactividad cruzada
			pmol/L	pg/mL	
d-Equilenina	1,0 µmol/L	26,7 µg/dL	4697	1279	0,469
β-estradiol-17-valerato	2,8 µmol/L	99,8 µg/dL	9582	2610	0,342
Equilina	3,7 µmol/L	99,3 µg/dL	5761	1569	0,156
Estradiol-3-sulfato	750 nmol/L	26,1 µg/dL	833	227	0,111
17α-etinilestradiol	3,4 µmol/L	101,0 µg/dL	5292	1441	0,156
Estrona-3-sulfato	1,9 µmol/L	70,8 µg/dL	399	109	0,021
17-α-estradiol	367 nmol/L	10,0 µg/dL	69,9	19,0	0,019
Estriol-3-sulfato	2,6 µmol/L	102,0 µg/dL	113	30,7	0,004
5α-dihidrotosterona	3,4 µmol/L	98,7 µg/dL	16,8	4,58	0,0005
Androstenediona	3,5 µmol/L	100,0 µg/dL	<10	<2,72	.
βEstradiol-3-sulfato-17β-glucuronido	137 nmol/L	8,3 µg/dL	<10	<2,72	.
βEstradiol-17β-glucuronido	201 nmol/L	9,5 µg/dL	<10	<2,72	.
Citrato de clomifeno	1,7 µmol/L	102,0 µg/dL	<10	<2,72	.
Cortisona	2,8 µmol/L	101,0 µg/dL	<10	<2,72	.
Danazol	740 nmol/L	25,0 µg/dL	<10	<2,72	.
DHEA-sulfato	2,3 µmol/L	89,8 µg/dL	<10	<2,72	.
Estriol-16α-(βD-glucuronido)	1,9 µmol/L	92,4 µg/dL	<10	<2,72	.
Hidrocortisona	2,8 µmol/L	101,0 µg/dL	<10	<2,72	.
Mesterolona	821 nmol/L	25,0 µg/dL	<10	<2,72	.
Progesterona	3,2 µmol/L	100,6 µg/dL	<10	<2,72	.
Testosterona	347 nmol/L	10,0 µg/dL	<10	<2,72	.

* La concentración fue inferior a 10,0 pmol/L (2,72 pg/mL).

La reactividad cruzada se expresó como el resultado medio obtenido con la mezcla de la muestra y la sustancia con reactividad cruzada dividido por la concentración de esta última en términos de porcentaje.

$$\% \text{ Reactividad cruzada} = \frac{\text{Resultado medio de la mezcla de react. cruz.}}{\text{Concentración de sustancia con react. cruzada}} \times 100$$

Reactividad cruzada al 50% de desplazamiento

Se calculó la reactividad cruzada al 50% de desplazamiento a partir de las curvas de respuesta a la dosis obtenida para las reactividades cruzadas y a partir de la curva de calibración para la prueba VITROS Estradiol. Las concentraciones al 50% de desplazamiento del calibrador del cero para la reactividad cruzada para la prueba VITROS Estradiol se obtuvieron a partir de estas curvas.

Compuesto	% de reactividad cruzada
Estrona	2,95
Estriol	0,52

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

$$\% \text{ react. cruz. } 50\% \text{ desplaz.} = \frac{\text{Concentración al } 50\% \text{ de desplazamiento del estradiol}}{\text{Concentración } 50\% \text{ desplaz. sust con reactividad cruzada}} \times 100$$

Bibliografía

1. Abraham GE. In Taymer ML & Green TH (eds), Progress in Gynaecology 1. Grune & Stratton, New York: 111-1444 (1975).
2. Gower DB & Fotherby K. In Makin HLJ (ed), Biochemistry of Steroid Hormones. Blackwell, Oxford: 77-104 (1975).
3. Gupta D (ed), Radioimmunoassay of Steroid Hormones, 2nd ed. Verlag Chemie, Basel (1980).
4. Yen SSC & Lein A. Am J Obstet Gynecol 126: 942-954 (1976).
5. Summers M et al. Luminogenic Reagent Using 3-Chloro 4-Hydroxy Acetanilide to Enhance Peroxidase/Luminol Chemiluminescence. *Clin Chem*. 41:S73; 1995.
6. CLSI. *Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline - Fourth Edition*. CLSI document M29-A4. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014.
7. Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006.
8. Calam RR. *J Clin Immunoassay* 11: 86-90 (1988).
9. CLSI. *Procedures for the Collection of Diagnostic Blood Specimens by Venipuncture*, Approved Standard—Sixth Edition. CLSI document H3-A6 (ISBN 1-56238-650-6). CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA 2007.
10. NCCLS. *Procedures and Devices for the Collection of Diagnostic Capillary Blood Specimens; Approved Standard - Fifth Edition*. NCCLS document H4-A5 (ISBN 1-56238-538-0). CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2004.
11. CLSI. *Statistical Quality Control for Quantitative Measurements: Principles and Definitions; Approved Guideline - Third Edition*. CLSI document C24-A3 (ISBN 1-56238-613-1). CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2006.
12. NCCLS. *Interference Testing in Clinical Chemistry, Proposed Guideline*. NCCLS Document EP7-P (ISBN 1-56238-020-6). CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087; 1986.
13. Levinson SS. The Nature of Heterophilic Antibodies and Their Role in Immunoassay Interference. *J Clin Immunoassay*. 15:108-115; 1992.
14. Young DS. *Effects of Drugs on Clinical Laboratory Tests*. ed. 4. Washington, D.C.: AACC Press; 1995.
15. Friedman RB, Young DS. *Effects of Disease on Clinical Laboratory Tests*. ed. 3. Washington, D.C.: AACC Press; 1997.
16. Tryding N, Tufvesson C, Sonntag O (eds). *Drug Effects in Clinical Chemistry*. ed. 7. Stockholm: The National Corporation of Swedish Pharmacies, Pharmasoft AB, Swedish Society for Clinical Chemistry; 1996.
17. Scientific Committee on Food. *Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Biotin*. European Commission, SCF/CS/NUT/UPPLEV/55 Final, Brussels, 2001.
18. NCCLS. *Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline*. NCCLS document EP17-A (ISBN 1-56238-551-8). CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087, 2004.
19. NCCLS. *Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline*. NCCLS document EP9-A (ISBN 1-56238-283-7). NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087; 1995.
20. Deming WE, *Statistical Adjustment of Data*. New York, NY: John Wiley and Sons; 1943.
21. NCCLS. *Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline - Second Edition*. NCCLS document EP9-A2 (ISBN 1-56238-472-4). CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2002.
22. NCCLS. *Evaluation of Precision Performance of Clinical Chemistry Devices - Second Edition; Tentative Guideline*. NCCLS Document EP5-T2 (ISBN 1-56238-145-8). NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087; 1992.
23. NCCLS. *Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline - Second Edition*. NCCLS document EP5-A2 (ISBN 1-56238-542-9). CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2004.



Glosario de símbolos

Los siguientes símbolos pueden haber sido empleados en el etiquetado de este producto.

	No reutilizar		Límite superior de temperatura		Intervalo
	Usar antes de o Fecha de caducidad (año-mes-día)		Límite inferior de temperatura		Intervalo de medidas
	Código o número de lote		Limitación de temperatura		Punto medio
	Número de serie		Ver las instrucciones de uso		Revisado
	Referencia de catálogo o Código del producto		Atención: las instrucciones de uso (IFU) se han actualizado		Reemplaza a
	Precaución		Para uso en el Tambor de reactivos 1		Irritante
	Fabricante		Para uso en el Tambor de reactivos 2		Nocivo
	Fecha de fabricación		Unidades SI		Tóxico
	Representante autorizado en la Unión Europea		Unidades convencionales		Corrosivo
	Contiene suficiente para "n" ensayos		Valor		Inflamable
	Producto sanitario para diagnóstico <i>in vitro</i>		Punto Verde (der grüne Punkt). El fabricante sigue la regulación sobre gestión de residuos de los embalajes		SD intralaboratorio estimada
	Corrosivo		Inflamable		Riesgos graves para la salud
	Riesgos para la salud		Toxicidad aguda		Toxicidad acuática o medioambiental

Historial de revisiones

Fecha de revisión	Versión	Descripción de cambios técnicos*
2016-07-25	7.0	<ul style="list-style-type: none"> Limitaciones del procedimiento: se ha añadido una advertencia sobre los efectos del uso de fármacos a partir de derivados de estradiol.
2016-01-06	6.0	<ul style="list-style-type: none"> Advertencias y precauciones: se ha cambiado Kathon por Kathon o ProClin 200 Conservación y preparación del kit de reactivos: 3600/5600 - Lote 1518 y superiores: se ha cambiado estabilidad abierto por 8 semanas Límite de detección: se ha cambiado 1% por 5% Domicilio fiscal del fabricante actualizado

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

IF-2019-00924146-APN-DNPM#ANMAT



INSTRUCCIONES DE USO

Historial de revisiones

Fecha de revisión	Versión	Descripción de cambios técnicos*
2015-04-17	5.0	<ul style="list-style-type: none"> • Advertencias y precauciones: <ul style="list-style-type: none"> - se ha añadido referencia - se han actualizado las declaraciones de riesgo y precaución de conformidad con las nuevas Fichas de Datos de Seguridad - se ha añadido el símbolo armonizado mundial para cumplir con las normas de clasificación, etiquetado y envasado (CLP) • Intervalo de medición (comunicable): números de lote retirados • Bibliografía: <ul style="list-style-type: none"> - se ha actualizado M29 - se ha añadido referencia • Glosario de símbolos: se han añadido los símbolos armonizados mundiales para cumplir con las normas de clasificación, etiquetado y envasado (CLP)
2013-08-06	4.0	<ul style="list-style-type: none"> • Conservación y preparación del calibrador: aclaración de la temperatura de conservación congelado • Glosario de símbolos: fecha de fabricación añadida
2013-01-10	3.0	<ul style="list-style-type: none"> • Reactividad cruzada: actualización de datos • Glosario de símbolos: texto actualizado
2009-07-13	2.0	<ul style="list-style-type: none"> • Un nuevo formato que combina lo siguiente en un documento: <ul style="list-style-type: none"> • Estradiol Reagent Pack (GEM1050), versión 1.0 • Estradiol Reagent Pack (J03783), versión 1.0 • Estradiol Calibrators (GEMC050), versión 1.0 • Información añadida para el sistema de inmunodiagnóstico VITROS 3600 y el VITROS 5600 Integrated System • Se han actualizado las frases de riesgos y seguridad. • Conservación y preparación del kit de reactivo - 3600/5600 (Lote 1050 y superiores): se ha cambiado la estabilidad abierto a 7 semanas. • Intervalo de medición (comunicable): se ha actualizado el límite inferior basado en el límite de detección para el sistema de inmunodiagnóstico VITROS y VITROS Integrated Systems • Límite de detección: se ha añadido una sección nueva • Sensibilidad analítica: se ha eliminado la sección • Bibliografía: actualizada • Glosario de símbolos: actualizado

* Las barras de cambio indican la posición de las modificaciones técnicas efectuadas en el texto con respecto a la versión anterior del documento.

Al sustituir estas Instrucciones de uso, firme y ponga la fecha en el espacio que hay a continuación y consérvelas según lo especifiquen los reglamentos locales o las políticas de laboratorio, si procede.

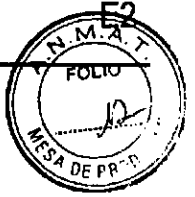
Firma

Fecha de caducidad

Producto
VITROS
ImmunoDiagnostics

Página 15 de 15

INSTRUCCIONES DE USO
Historial de revisiones
LVWNY#WIND Ndy 97172600 6102 II
IE-2019-0092416 APT-DNA-MAT



Condiciones de suministro: todos los suministros están sujetos a los términos y condiciones de Ortho-Clinical Diagnostics o sus distribuidores. Puede solicitar copia de los mismos.

Distribuido en EE.UU. por:
Ortho-Clinical Diagnostics, Inc.
100 Indigo Creek Drive
Rochester, NY 14626



Ortho-Clinical Diagnostics
Felindre Meadows
Pencoed
Bridgend
CF35 5PZ
United Kingdom

VITRO y *Amerite* son marcas registradas de Ortho-Clinical Diagnostics, Inc.
© Ortho-Clinical Diagnostics, Inc. 2009-2016.

Ortho Clinical Diagnostics

WM ARGENTINA S.A.
MARIA FRETES
DIRECTORA TECNICA
M.N. 8129



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-00924146-APN-DNPM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 7 de Enero de 2019

Referencia: 1-47-3110-6141-17-1

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.01.07 09:34:49 -0300

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2019.01.07 09:34:50 -0300