



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

Disposición

Número: DI-2019-1172-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 30 de Enero de 2019

Referencia: 1-47-3110-752/18-4

VISTO el expediente N° 1-47-3110-752/18-4 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 de los registros de Producto para diagnóstico de uso "in vitro" denominados: 1) LIAISON® fPSA; 2) LIAISON® CONTROL fPSA.

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 1°.- Autorízase la modificación del Certificado N° 6163 de los productos para diagnóstico de uso in vitro denominados: 1) LIAISON® fPSA; 2) LIAISON® CONTROL fPSA, autorizado según

Disposición N° 4005/07.

ARTICULO 2°.- Aceptase la modificación en el uso previsto para los productos que constan en el certificado de la referencia que en lo sucesivo será: 1) ENSAYO DISEÑADO PARA LA DETERMINACIÓN CUANTITATIVA DE ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO LIBRE (fPSA) EN SUERO O PLASMA HUMANOS (CON EDTA O HEPARINIZADO). LA PRUEBA DEBE REALIZARSE EN LOS INSTRUMENTOS LIAISON® ANALYZER Y LIAISON® XL ANALYZER; 2) PARA VERIFICAR LA FIABILIDAD DE LAS SESIONES ANALÍTICAS DEL INMUNOENSAYO LIAISON® fPSA EN LOS INSTRUMENTOS LIAISON® ANALYZER Y LIAISON® XL ANALYZER.

ARTICULO 3°.- Autorízase los textos de los proyectos de instrucciones de uso que obran en documento N° IF-2019-00939600-APN-DNPM#ANMAT.

ARTICULO 4°.- Practíquese la atestación de la presente disposición al Certificado de Inscripción N° 6163.

ARTÍCULO 5°.- 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. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-47-3110-752/18-4

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.01.30 15:52:37 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=CUI
30715117264
Date: 2019.01.30 15:52:42 -0300



Modificaciones: §-

Supresiones: § 4

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

LIAISON® Light Check (REF 319101)

LIAISON® fPSA (REF 314391)

1. FINALIDAD DEL ENSAYO

Ensayo *in vitro* para determinación cuantitativa de antígeno prostático específico libre (fPSA) en suero o plasma humanos (con EDTA o heparinizado). La prueba debe realizarse en la serie de instrumentos LIAISON® Analyzer.

2. RESUMEN Y EXPLICACIÓN DEL ENSAYO

El antígeno prostático específico (PSA), una serina proteasa, es una enzima producida por el epitelio del conducto prostático y segregada a la sangre (11). En el organismo sano, el PSA sirve para fluidificar el líquido seminal.

En cuanto el PSA llega al torrente sanguíneo, es ligado e inactivado por inhibidores de proteasas. Los inhibidores más importantes son α_1 -antiquimotripsina (ACT) y α_2 -macroglobulina (AMG). La AMG envuelve completamente la molécula de PSA, de forma que la fracción ligada no puede detectarse en suero. Sin embargo, el complejo PSA-ACT permite detectar este marcador tumoral (9, 10).

Como el PSA es un marcador organoespecífico, se utiliza cada vez más para el diagnóstico primario y, junto con el tacto rectal, para la detección sistemática en grupos de alto riesgo, fundamentalmente varones de más de 50 años de edad.

Enfermedades benignas como la hiperplasia prostática o los procesos inflamatorios en tejidos urogenitales vecinos también pueden provocar un aumento de los niveles de PSA en suero, reduciendo así la especificidad de este marcador.

La razón entre el complejo PSA-ACT y el PSA libre (fPSA) es diferente en la hiperplasia prostática benigna y el carcinoma prostático. Por lo tanto, la discriminación entre procesos benignos y malignos mejora si se determina la razón PSA libre/PSA total (2, 4, 5, 7, 8). Sin embargo, la razón exacta PSA libre/PSA total solo puede determinarse si se detecta completamente (esto es, equimolarmente) el PSA total mediante los anticuerpos empleados en el ensayo. Solo de este modo puede expresarse la razón PSA libre/PSA total como valor de corte constante.

3. PRINCIPIO DEL ENSAYO

El método para la determinación cuantitativa de fPSA es un inmunoensayo de quimioluminiscencia en sándwich.

Las partículas magnéticas (fase sólida) están recubiertas con un anticuerpo monoclonal de ratón específico; otro anticuerpo monoclonal está enlazado a un derivado del isoluminol (conjugado anticuerpo-isoluminol).

Durante la incubación, la fPSA presente en los calibradores, las muestras o los controles se liga al anticuerpo monoclonal en fase sólida, tras lo que el anticuerpo conjugado reacciona con la fPSA ya ligada a la fase sólida.

Después de la incubación, se elimina el material no enlazado mediante un ciclo de lavado.

A continuación, se añaden los reactivos de cultivo que inducen una reacción de quimioluminiscencia. La señal luminosa, y por lo tanto la cantidad de conjugado anticuerpo-isoluminol, se mide con un fotomultiplicador en unidades relativas de luz (RLU, Relative Light Units) e indica la concentración de fPSA presente en los calibradores, las muestras o los controles.

4. MATERIALES SUMINISTRADOS

El orden de los reactivos refleja el orden con el que se han ensamblado los contenedores en el integral de reactivos

Integral de reactivos para 100 determinaciones

2,3 mL	SORB	Fase sólida: contiene partículas magnéticas recubiertas con anticuerpo monoclonal (ratón), albúmina sérica bovina y azida sódica al 0,09%
1,0 mL	CAL1	Calibrador 1, bajo: contiene antígeno prostático específico humano en albúmina sérica humana, azida sódica al 0,09%.
1,0 mL	CAL2	Calibrador 2, bajo: contiene antígeno prostático específico humano en albúmina sérica humana, azida sódica al 0,09%.
17,0 mL	CONJ	Conjugado: contiene anticuerpo monoclonal (ratón) marcado con isoluminol, albúmina sérica bovina y azida sódica al 0,09%.
10,0 mL	DIL[SPE]	Diluyente de muestras: contiene albúmina sérica humana, azida sódica al 0,09%.

Todos los reactivos se suministran listos para usar.

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

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

Otros materiales requeridos

LIAISON® Control fPSA (REF 319111)

IF-2019-00939600-APN-DNPM#ANMAT

WM ARGENTINA S.A.
 MARK FRETES
 DIRECTOR TÉCNICO
 Página 1 de 8

5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Para uso diagnóstico *in vitro*.
Todos los materiales de origen humano utilizados para la fabricación de los componentes de este kit se han analizado y se han encontrado no reactivos para la presencia de HBsAg, anti-VHC, anti-VIH-1 y anti-VIH-2. Sin embargo, puesto que ningún método de análisis puede asegurar la ausencia de agentes patógenos, todas las muestras de origen humano deberán considerarse potencialmente infecciosas y manipularse como tales.

6. NORMAS DE SEGURIDAD

No coma, beba, fume ni se aplique cosméticos durante el ensayo.

No pipetee con la boca.

Evite el contacto directo con todos los materiales potencialmente infecciosos usando batas de laboratorio, gafas de protección y guantes desechables. Lávese cuidadosamente las manos al terminar el ensayo.

Evite las salpicaduras o la formación de aerosoles. Elimine las gotas de reactivo biológico con una solución de hipoclorito de sodio que contenga 0,5% de cloro activo y trate todos los medios utilizados como residuos contaminados.

Todas las muestras y reactivos que contengan materiales biológicos utilizados en el ensayo deben considerarse potencialmente capaces de transmitir agentes infecciosos; por lo tanto, los residuos deben manipularse con cuidado y eliminarse en conformidad con las normas del laboratorio y las disposiciones legales vigentes en cada país. Cualquier material que pueda ser reutilizado deberá ser esterilizado adecuadamente en conformidad con las leyes y normativas locales. Compruebe la eficacia del ciclo de esterilización/descontaminación. No utilice ningún kit ni componente después de la fecha de caducidad indicada en la etiqueta.

Reactivos con azida sódica (menos del 0,1%) [CE N.º: 247-852-1]:

DIRECTIVA	CE N.º 1272/2008
DECLARACIONES DE RIESGO/PELIGRO	EUH 210 - Puede solicitarse la ficha de datos de seguridad.

7. PREPARACIÓN DE LOS REACTIVOS

7.1. Integral de reactivos

Para manipular los reactivos es preciso adoptar una serie de precauciones importantes:

Resuspensión de las partículas magnéticas

Las partículas magnéticas deben estar completamente resuspendidas antes de colocar el integral en el instrumento. Siga los pasos indicados a continuación para garantizar la suspensión completa de las partículas:

Antes de quitar el precinto, gire la rueda pequeña del compartimento de partículas magnéticas hasta que la suspensión adopte un color marrón.

Agite horizontalmente el integral de reactivos con delicadeza y sumo cuidado para favorecer la suspensión de las partículas magnéticas (evite la formación de espuma). Controle visualmente el fondo del frasco de partículas magnéticas para cerciorarse de que no hayan quedado partículas magnéticas sedimentadas. Si es necesario, repita el procedimiento hasta la resuspensión completa de las partículas magnéticas. Después de quitar el precinto, seque con sumo cuidado la superficie de cada pared para eliminar el líquido residual si fuera necesario.

Formación de espuma en los reactivos

Para garantizar las mejores prestaciones del integral, se recomienda evitar la formación de espuma en los reactivos. Respete las recomendaciones siguientes:

Antes de usar el integral, controle visualmente los reactivos, especialmente los calibradores (situados en las posiciones 2 y 3 del integral, después del vial de partículas magnéticas), para excluir la presencia de espuma. Si se observa la presencia de espuma después de la resuspensión de las partículas magnéticas, coloque el integral en el instrumento y deje que se disuelva la espuma. El integral está listo para el uso una vez que se agita en el instrumento y se disuelve la espuma.

Instalación del integral en el área de reactivos

LIAISON® Analyzer

Coloque el integral de reactivos en el área de reactivos del analizador con la etiqueta de los códigos de barras orientada a la izquierda y espere 30 minutos antes de usarlo. Las partículas magnéticas se agitan automáticamente y se resuspenden por completo en el analizador. Consulte el manual del usuario del analizador para introducir las muestras y comenzar el ensayo.

LIAISON® XL Analyzer

El instrumento LIAISON® XL Analyzer incorpora un dispositivo magnético de estado sólido que favorece la dispersión de las micropartículas antes de colocar un integral de reactivos en el área de reactivos del analizador. Consulte los detalles en el manual del usuario del analizador. Coloque el integral de reactivos en la ranura específica.

Deje el integral de reactivos en el dispositivo magnético de estado sólido durante al menos 30 segundos (varios minutos como máximo). Si es necesario, repita la operación.

Coloque el integral en el área de reactivos del analizador con la etiqueta orientada a la izquierda y espere 15 minutos antes de utilizarlo. Las partículas magnéticas se agitan automáticamente y se resuspenden por completo en el analizador.

Consulte el manual del usuario del analizador para introducir las muestras y comenzar el ensayo.

7.2. Controles

Consulte las instrucciones para una preparación y manipulación correctas en el apartado de las instrucciones de uso del juego de control LIAISON® Control iPSA.

8. CONSERVACIÓN Y ESTABILIDAD DE LOS REACTIVOS

8.1. Integral de reactivos

Sellado: estable a 2-8 °C hasta la fecha de caducidad.

Abierto en el instrumento o a 2-8 °C: estabilidad 2 semanas (consulte § 12).

Después de este intervalo de tiempo, se puede seguir usando el integral de reactivos siempre que los controles permanezcan dentro de los rangos esperados.

Use siempre el mismo LIAISON® Analyzer con un integral de reactivos ya abierto.

Mantenga el integral de reactivos en posición vertical durante la conservación para facilitar la resuspensión de las partículas magnéticas.

Use las gradillas suministradas con la serie de instrumentos LIAISON® Analyzer para mantener el integral de reactivos en posición vertical.

Evite su exposición a luz directa.

LIAISON® iPSA (REF) 314391

ES - 08 - 2015-12-08

2/6

IF-2019-00939600-APN-DNPM#ANMAT

Tome las muestras mediante los procedimientos habituales.

Material de las muestras: suero, plasma (con EDTA o heparinizado).

Si la prueba no se realiza el mismo día de la recogida de la muestra, el suero/plasma debe separarse del sedimento y conservarse en un tubo diferente.

Conservación a 2-8 °C: 24 h.

Para periodos de almacenamiento más prolongados: congelar por debajo de -20 °C.

Evite los ciclos repetidos de congelación y descongelación.

Las muestras almacenadas deben agitarse bien antes de su uso (agitador vórtex).

No use muestras fuertemente hemolizadas o lipémicas, ni muestras que contengan partículas o presenten evidente contaminación microbiana.

No use muestras coaguladas.

El volumen mínimo de muestra necesario para una determinación es 200 µL (50 µL de muestra + 150 µL de volumen muerto).



10. CALIBRACIÓN

El análisis de los calibradores específicos del ensayo permite ajustar los valores RLU detectados a la curva maestra asignada. Es posible realizar un máximo de 6 calibraciones (en total).

La recalibración por triplicado es obligatoria siempre que se dé al menos una de las siguientes situaciones:

- Se usa un nuevo lote de integral de reactivos o de kit de inicio (Starter Kit)
- La calibración anterior se realizó hace más de 14 días
- El analizador se ha sometido a una intervención de asistencia técnica
- Los valores de los controles están fuera de los rangos esperados

LIAISON® Analyzer: los valores del calibrador están almacenados en los códigos de barras de la etiqueta del integral.

LIAISON® XL Analyzer: los valores del calibrador están almacenados en la etiqueta del transpondedor de identificación por radiofrecuencia (RFID).

11. PROCEDIMIENTO OPERATIVO

Para obtener unos resultados analíticos correctos hay que seguir rigurosamente las instrucciones del manual del usuario del analizador.

LIAISON® Analyzer cada parámetro de la prueba se identifica mediante los códigos de barras de la etiqueta del integral de reactivos. Si el analizador no puede leer la etiqueta del código de barras, el integral no se puede utilizar. No deseche el integral de reactivos; póngase en contacto con el soporte técnico local de DiaSorin para saber cómo proceder.

LIAISON® XL Analyzer cada parámetro del ensayo se identifica mediante la información codificada en la etiqueta del transpondedor de identificación por radiofrecuencia (RFID) del integral de reactivos. En caso de que el analizador no pueda leer la etiqueta RFID, no podrá utilizarse el integral. No deseche el integral de reactivos; póngase en contacto con el servicio de asistencia técnica local de DiaSorin para obtener instrucciones.

El instrumento LIAISON® Analyzer realiza las operaciones siguientes:

1. Dispensa la muestra, el calibrador o los controles en el módulo de reacción
2. Dispensa las partículas magnéticas revestidas (fase sólida) y el conjugado
3. Incuba
4. Lava con líquido apropiado (Wash/System Liquid)
5. Añade el reactivo de cultivo y mide la luz emitida

El instrumento LIAISON® XL Analyzer realiza las operaciones siguientes:

1. Dispensa la muestra, el calibrador o los controles en la cubeta de reacción
2. Dispensa las partículas magnéticas revestidas (fase sólida) y el conjugado
3. Incuba
4. Lava con líquido apropiado (Wash/System Liquid)
5. Añade el reactivo de cultivo y mide la luz emitida

CONTROL DE CALIDAD

Los controles LIAISON® deben analizarse individualmente para determinar los resultados. El control de calidad puede efectuarse analizando los sueros de control LIAISON® o controles comerciales específicos:

- por lo menos una vez por cada día de trabajo,
- cuando se usa un nuevo integral de reactivos,
- cuando se calibra el kit,
- cuando se usa un nuevo lote de reactivos de cultivo,
- para evaluar la eficacia del integral de reactivos abierto más de 2 semanas antes,
- o según las normas o los requisitos establecidos en los reglamentos locales o por organizaciones acreditadas.

Los valores de los controles deben permanecer dentro de los rangos esperados. Cada vez que el valor de uno de los controles no coincida con el rango esperado, habrá que repetir la calibración y analizar de nuevo los controles. Si los valores de los controles siguen estando fuera de rango tras una calibración satisfactoria, será preciso repetir el ensayo usando un frasco de control sin abrir. Los resultados de los pacientes no deben notificarse si los valores de control están fuera de los rangos esperados.

Las prestaciones de otros controles se deben evaluar para asegurar su compatibilidad con este ensayo antes del uso. Es indispensable establecer rangos de valores adecuados para los materiales empleados en el control de calidad.

13. INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS

El analizador calcula automáticamente las concentraciones de fPSA de las muestras expresadas en ng/mL. Consulte el manual del usuario del analizador para obtener información detallada. Aunque los calibradores y los controles pueden generar resultados de RLU o dosis distintos en LIAISON® y LIAISON® XL, los resultados de los pacientes son equivalentes.

13.1. Estandarización
La prueba ha sido calibrada con el patrón de referencia NIBSC 96/668 (de acuerdo con el patrón de referencia Stamey). (12, 13).

13.2. Intervalo de ensayo
LIAISON® fPSA mide concentraciones de hasta 25 ng/mL.

13.3. Rango de referencia
En el marco de un programa de detección sistemática de cáncer de próstata que abarcó 111 pacientes (edad media 61,8 años) se evaluaron en paralelo los ensayos LIAISON® fPSA y LIAISON® PSA. La eficacia diagnóstica de la discriminación entre procesos prostáticos benignos y malignos puede aumentarse significativamente mediante la razón PSA libre/PSA total para concentraciones de PSA total situadas entre 3 y 10 ng/mL. Se determinó como valor de corte para dicha razón la cifra de 0,10. Los valores < 0,10 corresponden a pacientes con cáncer de próstata, mientras que los superiores a 0,10 corresponden a pacientes con hiperplasia prostática benigna (BPH). Basándose en este valor de corte y una concentración de PSA total situada entre 3,0 y 10,0 ng/mL, el análisis de la eficacia diagnóstica mostró una especificidad clínica del 95% (ROC). Cada laboratorio deberá establecer su propio rango de referencia.

14. LIMITACIONES DEL ENSAYO

Los reactivos deben usarse solamente en la serie de instrumentos LIAISON® Analyzer. Los componentes individuales del integral de reactivos no deben ser separados del integral. El kit no debe usarse después de la fecha de caducidad que figura en la etiqueta externa. Para obtener resultados fiables es necesario atenerse estrictamente a las instrucciones y poseer una adecuada técnica manual. La contaminación bacteriana de las muestras o la inactivación mediante calentamiento pueden modificar los resultados de la prueba. La determinación de la razón PSA libre/PSA total en suero solo es útil para fines de diagnóstico y detección sistemática antes del comienzo del tratamiento. Hasta ahora no existen resultados clínicos válidos sobre su determinación en el seguimiento. La intervención terapéutica puede modificar en gran medida la razón citada. Por lo tanto, el mencionado valor de corte deja de ser aplicable. El PSA contiene seis epitopos principales cuya expresión puede cambiar (14). En los pacientes con hiperplasia prostática (BPH) benigna ha observado síntesis de autoanticuerpos contra PSA (15). Estos efectos pueden ocasionalmente interferir con la detección de la molécula de PSA, sobre todo cuando ésta se hace compleja y, como consecuencia, modifica la razón entre el PSA libre y el PSA total. La manipulación de la próstata (p.ej. durante un tacto rectal) también puede provocar variaciones en la razón PSA libre/PSA total (1,3,6,8). Esta razón no demuestra por sí misma la presencia de tumores malignos, y siempre debe ser interpretada en el contexto del cuadro clínico y de otros procedimientos diagnósticos. Cada decisión terapéutica debe ser tomada caso por caso. Aunque se añadan agentes capaces de neutralizar los anticuerpos humanos anti-razón (HAMA), las concentraciones de HAMA extremadamente elevadas podrían influir esporádicamente en los resultados del ensayo. Las muestras que contienen niveles de fPSA superiores al intervalo de medición se pueden prediluir con el diluyente. Los integrales no se deben intercambiar entre diferentes tipos de analizador (LIAISON® y LIAISON® XL). Después de introducir un integral en un tipo de analizador determinado, deberá usarse siempre en él hasta que se haya acabado. Por motivos de trazabilidad relacionados con lo antes expuesto, es necesario terminar el seguimiento de los pacientes con el mismo tipo de analizador. En los seguimientos debe utilizarse un único tipo de analizador (LIAISON® o LIAISON® XL).

15. PRESTACIONES METODOLÓGICAS DEL KIT

15.1. Especificidad analítica
La especificidad analítica se define como la capacidad del ensayo para detectar analitos específicos en presencia de factores potencialmente interferentes en la matriz de la muestra (por ejemplo, hemólisis, lipemia, bilirrubinemia).

15.2. Interferencia
Estudios controlados de factores potencialmente interferentes han demostrado que los resultados no dependen de las concentraciones de bilirrubina < 0,2 mg/mL, de hemoglobina < 1000 mg/dL o de triglicéridos < 30 mg/mL.

15.3. Reacciones cruzadas
No se ha encontrado ninguna reactividad cruzada con el metotrexato, la ciclofosfamida ni la doxorubicina en dosis terapéuticas.

15.4. Precisión con LIAISON® Analyzer
La repetibilidad y la reproducibilidad del ensayo (es decir las variaciones intra-ensayo e inter-ensayo) han sido determinadas utilizando muestras distintas con diferentes concentraciones de fPSA.

Variación intra-ensayo			Variación inter-ensayo		
Valor medio (ng/mL)	CV (%)	n*	Valor medio (ng/mL)	CV (%)	n*
0,60	4,7	40	0,98	8,1	25
4,25	3,3	40	1,93	6,8	25
7,70	3,0	40	4,19	4,1	25
21,81	2,0	40	16,47	5,3	22

* número de determinaciones

LIAISON® fPSA (REF) 314391
ES - 08 - 2015-12-08

4 / 6

IF-2019-00939600-APN-DNPM#ANMAT

La repetibilidad y la reproducibilidad del ensayo (es decir las variaciones intra-ensayo e inter-ensayo) han sido determinadas utilizando muestras distintas con diferentes concentraciones de fPSA.



Variación intra-ensayo			Variación inter-ensayo		
Valor medio (ng/mL)	CV (%)	n*	Valor medio (ng/mL)	CV (%)	n*
0,58	3,2	20	0,44	8,3	20
1,73	3,4	20	1,58	4,6	20
7,01	2,6	20	7,14	7,9	20
19,53	2,2	20	13,75	3,3	20

* número de determinaciones

15.6. Veracidad

La veracidad del ensayo se ha comprobado mediante las pruebas de dilución y recuperación.

15.7. Prueba de dilución

Se han analizado muestras con concentraciones elevadas de fPSA, antes y después de diluirlas en serie con el diluyente de muestras. Las concentraciones medidas de fPSA obtenidas en función de las concentraciones esperadas han sido analizadas con la regresión lineal. La tabla proporciona un ejemplo de la linealidad de dilución de un suero de paciente diluido. Concentración original: 10,28 ng/mL.

Dilución	Valor medido (ng/mL)	Valor previsto (ng/mL)	Recuperación (%)
1 : 1,25	8,01	8,22	97
1 : 1,67	5,79	6,17	94
1 : 2,5	4,19	4,11	102
1 : 5	2,22	2,06	108
1 : 10	1,03	1,03	100

15.8. Prueba de recuperación

Se han analizado muestras después de haberles añadido cantidades crecientes de fPSA para valorar la recuperación del ensayo LIAISON® fPSA.

La tabla proporciona un ejemplo de la recuperación de diferentes cantidades de fPSA añadidas al diluyente (0 ng/mL). Concentración original: 9,56 ng/mL.

Valor medido (ng/mL)	Valor previsto (ng/mL)	Recuperación (%)
10,20	9,56	107
7,97	7,66	104
5,56	5,75	97
4,18	3,85	109
2,14	1,94	110

15.9. Efecto gancho a dosis altas

No se ha observado efecto de gancho por dosis altas (efecto HDH, High-Dose Hook) en concentraciones de hasta 10.000 ng/mL. Cuando se analizan muestras que contienen concentraciones de analito sumamente elevadas, se pueden obtener concentraciones inferiores a las reales por el efecto gancho. La presencia de un efecto gancho ha sido evaluada analizando 5 muestras a las que se ha añadido altas concentraciones de fPSA. Todas las muestras presentaron valores de concentración por encima del intervalo de medición, lo que indica que la clasificación de las muestras es correcta.

15.10. Sensibilidad analítica

La sensibilidad analítica se define como la dosis mínima detectable que puede distinguirse de cero con 2 desviaciones estándar.

Serie de instrumentos	Sensibilidad analítica
LIAISON® Analyzer	0,04 ng/mL

IF-2019-00939600-APN-DNPM#ANMAT
WM ARGENTINA S.A.
MARIA IRETES
DIRECTORA TÉCNICA
Página 5 de 8

16. BIBLIOGRAFIA

1. Bossens MMF, Van Straalen JP, De Reijke TM, Kurth KH, Sanders GTB. Kinetics of Prostate-specific Antigen After Manipulation of the Prostate. *Eur J Cancer* 1995; **31A** (5): 682-685
2. Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL, Wang TJ, Rittenhouse HG, Rattliff TL, Nadler RB. Evaluation of Percentage of Free Serum Prostate-Specific Antigen to Improve Specificity of Prostate Cancer Screening. *JAMA* 1995; **274**: 1214-1220
3. Cooper CS, MacIndoe JH, Perry PJ, Yates WR, Williams RD. The Effect of Exogenous Testosterone on Total and Free Prostate Specific Antigen Levels in Healthy Young Men. *J Urol* 1996; **156**: 438-442
4. Lilja H. Significance of Different Molecular Forms of Serum PSA. *Urol Clin North Amer* 1993; **20** (4): 681-686
5. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Klee GG, Petterissson K, Piironen T, Abrahamsson PA, Stenman UH, Dowell B, Lövgren T, Lilja H. Free, Complexed and Total Serum Prostate Specific Antigen: The Establishment of Appropriate Reference Ranges for their Concentrations and Ratios. *J Urol* 1995; **154**: 1090-1095
6. Ornstein DK, Smith DS, Humphrey PA, Catalona WJ. The Effect of Prostate Volume, Age, total Prostate Specific Antigen Level and Acute Inflammation on the Percentage of Free Serum Prostate Specific Antigen Levels in Men without clinically detectable Prostate Cancer. *J Urol* 1998; **157**: 1234-1237
7. Prestigiacomo AF, Stamey TA. Can Free and Total Prostate Specific Antigen and Prostatic Volume Distinguish between Men with Negative and Positive Systematic Ultrasound Guided Prostate Biopsies? *J Urol* 1997; **157**: 189-194
8. Stamey TA, Chen Z, Prestigiacomo AF. Serum Prostate Specific Antigen Binding α_1 -Antichymotrypsin: Influence of Cancer Volume, Location and Therapeutic Selection of Resistant Clones. *J Urol* 1994; **152**: 1510-1514
9. Stenman UH, Leinonen J, Alfthan H, Rannikko S, Tuhkanen K, Alfthan O. A Complex between Prostate-specific Antigen and α_1 -Antichymotrypsin Is the Major Form of Prostate-specific Antigen in Serum of Patients with Prostatic Cancer: Assay of the Complex Improves Clinical Sensitivity for Cancer. *Cancer Res* 1991; **51**: 222-226
10. Stenman UH, Leinonen J, Zhang WM. Problems in the Determination of Prostate Specific Antigen. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996; **34**: 735-740
11. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a Human Prostate Specific Antigen. *Invest Urol* 1979; **17** (2): 159-163
12. Rafferty B et al. Reference Reagents for Prostate-specific Antigen (PSA): Establishment of the First International Standards for Free PSA and PSA (90:10). *Clin Chem* 2000; **46** (9): 1310-1317
13. Stamey TA et al. Reference Material for PSA: The IFCC Standardization Study. *Clin Biochem* 1998; **31**(6):475-481
14. Leinonen J, Ping Wu, Stenman UH Epitope Mapping of Antibodies against Prostate-specific Antigen with Use of Peptide Libraries *Clin Chem* 2002; **2208**-2216
15. Zisman A et al. Autoantibodies to Prostate Specific Antigen in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia *J Urol* 1995 **154**(3) 1052-1055



Modificaciones: § 4
 Supresiones: §

LIAISON® Control fPSA (REF 319111)

1. FINALIDAD DEL ENSAYO

Los controles LIAISON® fPSA (bajo y alto) son específicos para verificar la fiabilidad de las sesiones analíticas de los inmunoensayos por quimioluminiscencia (CLIA) LIAISON® fPSA. No se han establecido las prestaciones metodológicas de LIAISON® Control fPSA en relación con otros ensayos o plataformas de instrumentos distintos de LIAISON® y LIAISON® XL.

2. MATERIALES SUMINISTRADOS

Reactivo control para 32 determinaciones individuales por frasco	
2 x 2,0 mL CONTROL 1	Control 1, bajo: contiene antígeno prostático específico humano en albúmina sérica humana, azida sódica al 0,09%.
2 x 2,0 mL CONTROL 2	Control 2, alto: contiene antígeno prostático específico humano en albúmina sérica humana, azida sódica al 0,09%.

Todos los reactivos se suministran listos para usar.

El rango de concentraciones de cada control indica los límites establecidos por DiaSorin para los valores de control que pueden obtenerse en sesiones analíticas fiables.

LIAISON® Analyzer. El Certificado de Análisis (Certificate of Analysis) contiene información específica sobre el lote de controles, que debe indicarse manualmente en el software del analizador antes de colocar los frascos de control. Consulte el manual del usuario del analizador para obtener información detallada.

LIAISON® XL Analyzer. El Certificado de Análisis (Certificate of Analysis) contiene información específica sobre el lote de controles, que debe leerse con el lector manual de código de barras del LIAISON® XL Analyzer antes de introducir los frascos de control. Consulte el manual del usuario del analizador para obtener información detallada.

Cada laboratorio es responsable de adoptar diferentes límites para satisfacer requisitos particulares.

3. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Para uso diagnóstico *in vitro*.

Los controles no son específicos de un lote. Se pueden intercambiar entre sí aunque pertenezcan a lotes diferentes.

Todos los materiales de origen humano utilizados para la fabricación de los componentes de este kit se han analizado y se han encontrado no reactivos para la presencia de HBsAg, anti-VHC, anti-VIH-1 y anti-VIH-2. Sin embargo, puesto que ningún método de análisis puede asegurar la ausencia de agentes patógenos, todas las muestras de origen humano deberán considerarse potencialmente infecciosas y manipularse como tales.

Adopte las precauciones necesarias para manipular los reactivos de laboratorio.

Los residuos deben eliminarse de acuerdo con la reglamentación local.

Siga las normas de control de calidad para laboratorios médicos.

4. NORMAS DE SEGURIDAD

No coma, beba, fume ni se aplique cosméticos durante el ensayo.

No pipetee con la boca.

Evite el contacto directo con todos los materiales potencialmente infecciosos usando batas de laboratorio, gafas de protección y guantes desechables. Lávese cuidadosamente las manos al terminar el ensayo.

Evite las salpicaduras o la formación de aerosoles. Elimine las gotas de reactivo biológico con una solución de hipoclorito de sodio que contenga 0,5% de cloro activo y trate todos los medios utilizados como residuos contaminados.

Todas las muestras y reactivos que contengan materiales biológicos utilizados en el ensayo deben considerarse potencialmente capaces de transmitir agentes infecciosos; por lo tanto, los residuos deben manipularse con cuidado y eliminarse en conformidad con las normas del laboratorio y las disposiciones legales vigentes en cada país. Cualquier material que pueda ser reutilizado deberá ser esterilizado adecuadamente en conformidad con las leyes y normativas locales. Compruebe la eficacia del ciclo de esterilización/descontaminación.

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

Reactivos con azida sódica (menos del 0,1%) [CE N.º: 247-852-1]:

DIRECTIVA	CE N.º 1272/2008
DECLARACIONES DE RIESGO/PELIGRO	EUH 210 - Puede solicitarse la ficha de datos de seguridad.

5. PREPARACIÓN DE LOS REACTIVOS

El volumen mínimo de control necesario es 450 µL (50 µL de control + 400 µL de volumen muerto).

Mantenga los controles en el instrumento solo el tiempo necesario para realizar la prueba de control de calidad.

Después del uso, tape los frascos lo antes posible y manténgalos a 2-8 °C en posición vertical.

Durante la manipulación de los controles, adopte las precauciones necesarias para evitar la contaminación bacteriana.

Antes del uso, mezcle suavemente el contenido de cada frasco de control. Evite la formación de espuma.

Sin abrir: a 2-8 °C hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta.

Abierto: 8 semanas a 2-8 °C.

Para evitar su evaporación, los controles deben cerrarse y refrigerarse a 2-8 °C inmediatamente después de su uso.

F. MANIPULACIÓN

Consulte las instrucciones de manipulación en el manual del usuario del analizador.

G. VALORES PREVISTOS

En el Certificado de Análisis se indican los intervalos y valores previstos de la concentración de IPSA en los controles. Se han establecido considerando la variabilidad de las sesiones analíticas respecto de la curva maestra almacenada, a fin de garantizar unos resultados analíticos exactos y de obtener indicaciones sobre la estabilidad o el deterioro de los reactivos. Si los valores de los controles se mantienen repetidamente fuera de los rangos esperados, es muy probable que el ensayo se haya realizado de forma incorrecta.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-00939600-APN-DNPM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 7 de Enero de 2019

Referencia: 1-47-3110-752-18-4

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 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 10:11:46 -0300

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2019.01.07 10:11:48 -0300