



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-93099620-APN-DGA#ANMAT

VISTO el expediente N° EX-2020-93099620-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por los presentes actuados la firma **PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I. (División Diagnóstica)** solicita autorización para la venta a laboratorios de análisis clínicos de los Productos Médicos para diagnóstico de uso “in vitro” denominados **1) ELECSYS RUBELLA IgM; 2) ELECSYS PRECICONTROL RUBELLA IgM.**

Que en el mencionado expediente consta el informe técnico producido por el Servicio de Productos para Diagnóstico que establece que el producto reúne las condiciones de aptitud requeridas para su autorización.

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

Que se ha dado cumplimiento a los términos que establece la Ley N° 16.463, Resolución Ministerial N° 145/98 y Disposición ANMAT N° 2674/99.

Que la presente se dicta en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 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 inscripción en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica (RPPTM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de los productos médico para diagnóstico de uso in vitro denominados: **1) ELECSYS RUBELLA IgM; 2) ELECSYS PRECICONTROL RUBELLA IgM**, con los Datos Característicos que figuran al pie de la presente, de acuerdo con lo solicitado por la firma **PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I. (División Diagnóstica)**.

ARTICULO 2°.- Autorícese los textos de los proyectos de rótulos y Manual de Instrucciones que obran en el documento N° IF-2020-73632145--APN-DGA#ANMAT.

ARTÍCULO 3°.- En los rótulos e instrucciones de uso autorizados deberá figurar la leyenda “Autorizado por la ANMAT PM N° **740-698**”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la normativa vigente.

ARTICULO 4°.- Extiéndase el Certificado de Autorización e Inscripción en el RPPTM con los datos característicos mencionados en esta disposición.

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, conjuntamente con rótulos e instrucciones de uso autorizados y el Certificado mencionado en el artículo 4°. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.-

LABORATORIO: PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I. (División Diagnóstica).

NOMBRE COMERCIAL: 1) ELECSYS RUBELLA IgM; 2) ELECSYS PRECICONTROL RUBELLA IgM.

INDICACIÓN DE USO: 1) Test inmunológico in vitro para la determinación cuantitativa de la inmunoglobulina M (IgM) contra el virus de la rubéola en suero y plasma humano; 2) Se emplea para el control de calidad del inmunoanálisis “ELECSYS RUBELLA IgM” en los inmunoanalizadores ELECSYS 2010 y modular ANALYTICS E 170 (MÓDULO ELECSYS).

FORMA DE PRESENTACIÓN: 1) (CATÁLOGO N° 4618831) Envases por 100 determinaciones, conteniendo: 1 cartucho de reacción: (M: 1 x 6,5 ml; R1: 1 x 10 ml; R2: 1 x 10 ml) ; CAL 1: 2 x 1 ml; CAL 2: 2 x 1 ml; 2) (CATÁLOGO N° 4618840) Envases conteniendo: PC RUBIGM 1: 4 x 1 ml; PC RUBIGM 2: 4 x 1 ml.

PERIODO DE VIDA ÚTIL Y CONDICIONES DE CONSERVACIÓN: 1) 12 (DOCE) meses desde la fecha de elaboración conservado a 2-8°C; 2) 14 (CATORCE) meses desde la fecha de elaboración conservado a 2-8°C.

NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL FABRICANTE: Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, (Alemania).

EX-2020-93099620-APN-DGA#ANMAT

fd

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.01.17 22:35:52 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.01.17 22:35:55 -03:00

Se adjunta como archivo embebido rótulos y manuales de instrucciones aprobados



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: Rotulos y manual de instrucciones

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

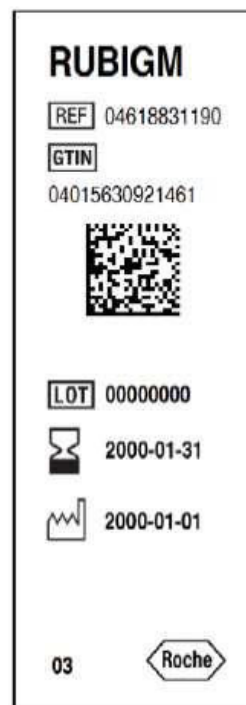
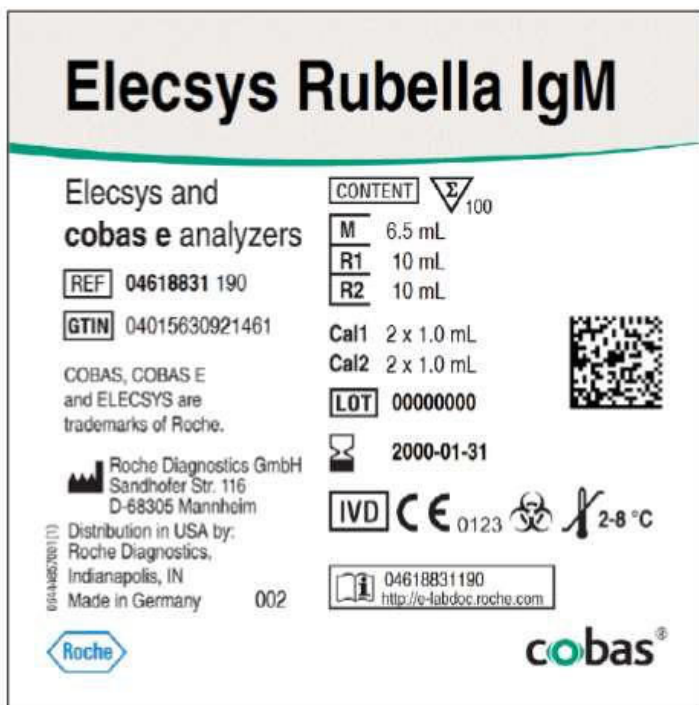
Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.10.29 19:04:55 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.10.29 19:04:56 -03:00

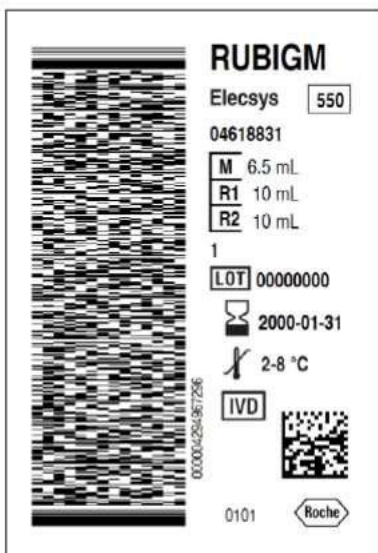
PROYECTO DE ROTULO

a) **Cat. N°04618831190 – Elecsys Rubella IgM**

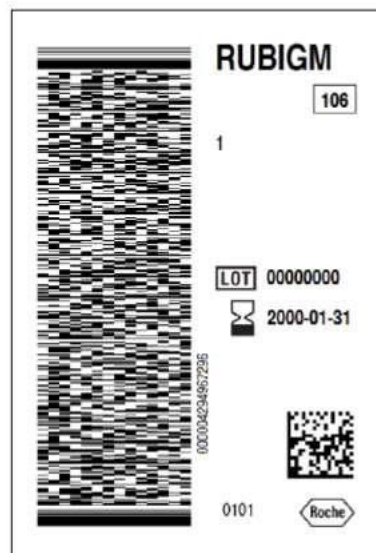
Rótulos externos:



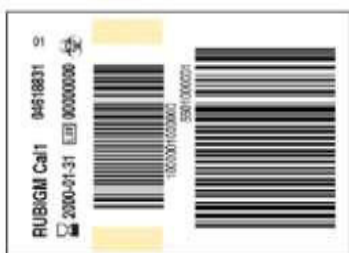
Rótulos internos:



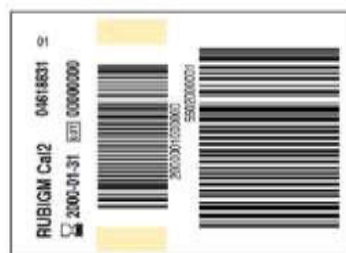
Pos.03



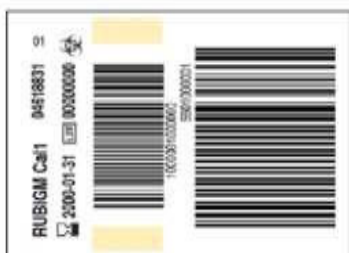
Pos.04



Pos.05



Pos.06



Pos.07



Pos.08

Foto del producto:



Sobre-rótulo local

Directora Técnica: Vanesa Diambra - Farmacéutica

Establecimiento importador:

Productos Roche S.A.Q. e I.

(División Diagnóstica).

Otto Krause 4211

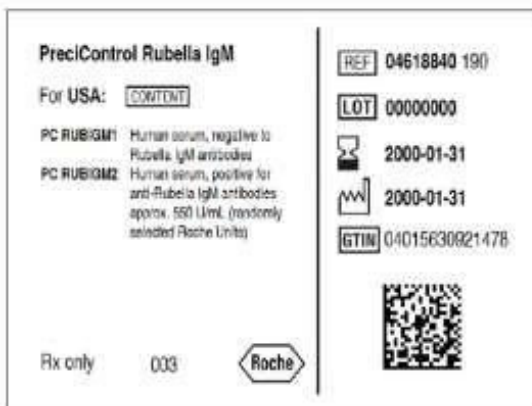
Malvinas Argentinas, Bs As, Arg

PM740-689

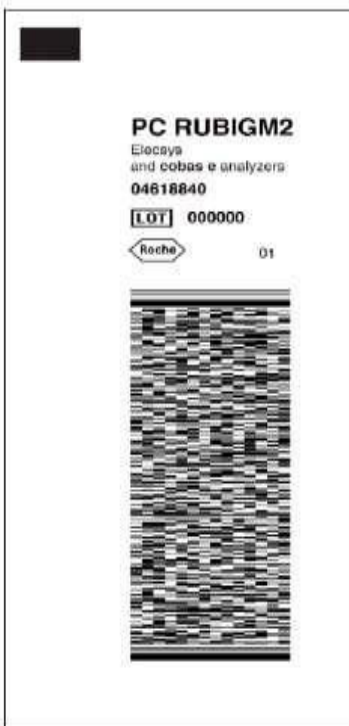
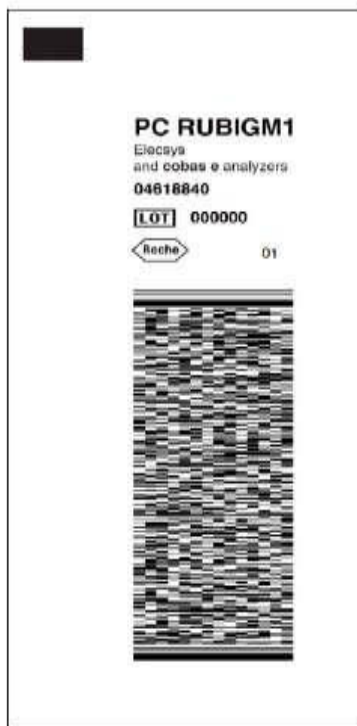
Uso profesional exclusivo

b) Cat. N°04618840190 – PreciControl Rubella IgM

Rótulos externos:



Rótulos internos:



PreciControl Rubella IgM

REF 04618840190

8 x 1.0 mL

Para los EE. UU.: Elecsys PreciControl Rubella IgM

Español

Uso previsto

PreciControl Rubella IgM se emplea para el control de calidad del inmunoanálisis Elecsys Rubella IgM en los inmunoanalizadores Elecsys y **cobas e**.

Características

PreciControl Rubella IgM es un suero de control listo para el uso basado en suero humano. Los controles se emplean para controlar la exactitud del inmunoensayo Elecsys Rubella IgM.

Reactivos - Soluciones de trabajo

- PC RUBIGM1: 4 frascos, cada uno con 1.0 mL de suero de control Suero humano negativo para los anticuerpos IgM anti-rubéola; conservante.
- PC RUBIGM2: 4 frascos, cada uno con 1.0 mL de suero de control Suero humano, positivo para anticuerpos IgM anti-rubéola aproximadamente 550 U/mL (unidades escogidas arbitrariamente por Roche); conservante.

Analizador **cobas e 801**: los valores diana e intervalos exactos, específicos del lote están disponibles en forma de código de barras electrónico y de ficha de valores a través de **cobas** link.

Los demás analizadores: los intervalos exactos, indicados como índice de cut-off (COI), están incluidos en los códigos de barras y se ponen a disposición impresos en la hoja de valores adjunta o bien electrónicamente.

Nota: las fichas de valores para el analizador **cobas e 801** solo están disponibles de forma electrónica a través de **cobas** link.

Valores diana e intervalos

Los valores e intervalos diana se determinaron y evaluaron por Roche. Fueron obtenidos mediante los reactivos del ensayo Elecsys Rubella IgM y los analizadores disponibles en el momento del análisis.

La información relativa a la trazabilidad se indica en la metódica del test Elecsys correspondiente.

Analizador **cobas e 801**: los valores diana e intervalos actualizados están disponibles como código de barras electrónico o en forma de ficha de valores a través de **cobas** link.

Los resultados deben hallarse dentro de los intervalos definidos. En el caso de que los valores tiendan a aumentar o disminuir o bien, ante otras desviaciones inesperadas del límite de confianza deben revisarse todos los pasos del test.

Si fuera necesario, repita la medición de las respectivas muestras de pacientes.

Cada laboratorio debería establecer medidas correctivas a seguir en caso de que los valores se sitúen fuera de los límites definidos.

Nota

Por razones técnicas, los valores diana reasignados y válidos únicamente para una combinación específica de un reactivo y un lote de control deben ser introducidos manualmente en todos los analizadores (excepto en los analizadores **cobas e 602** y **cobas e 801**). Para ello, siempre debe consultarse la ficha de valores respectiva para asegurarse de utilizar los valores diana correctos.

si se emplea un nuevo lote de reactivo o de control, el analizador utilizará los valores originales codificados en los códigos de barras del control.

Medidas de precaución y advertencias

Producto sanitario para diagnóstico in vitro.

Observe las medidas de precaución habituales para la manipulación de reactivos.

Elimine los residuos según las normas locales vigentes.

Ficha de datos de seguridad a la disposición del usuario profesional que la solicite.

Para los EE.UU.: ¡Atención! Según la ley federal estadounidense, este producto puede ser vendido exclusivamente por facultativos o por prescripción médica.

El presente estuche contiene componentes que han sido clasificados por la directiva CE No. 1272/2008 de la siguiente manera:

clorhidrato de 2-metil-2H-isotiazol-3-ona

EUH 208 Puede provocar una reacción alérgica.

Las indicaciones de seguridad del producto corresponden a los criterios del sistema globalmente armonizado de clasificación y etiquetado de productos químicos (GHS por sus siglas en inglés) válidas en la UE.

Todo el material de origen humano debe considerarse como potencialmente infeccioso. Los hemoderivados han sido preparados exclusivamente con sangre de donantes analizada individualmente y libre de HBsAg y de anticuerpos anti-HCV y anti-HIV. Los métodos analíticos emplearon pruebas aprobadas por la FDA o que cumplen con la Directiva Europea 98/79/CE, Anexo II, Lista A.

El suero que contiene IgM anti-rubéola (PC RUBIGM2) fue inactivado con β-propiolactona y rayos ultravioleta.

Dado que ni la inactivación ni el método de test pueden excluir con total seguridad el riesgo de infección, se recomienda tratar este tipo de material con el mismo cuidado que una muestra de paciente. En caso de exposición, proceda según las instrucciones de las autoridades sanitarias competentes.^{1,2}

No utilice los controles después de la fecha de caducidad.

Evite la formación de espuma en reactivos y muestras de todo tipo (especímenes, calibradores y controles).

Instrucciones de empleo

Los controles se suministran listos para el uso en frascos compatibles con el sistema. Colocar los controles en el analizador sólo a fin de efectuar el control de calidad. Cerrar y conservar a 2-8 °C en posición vertical inmediatamente después de usar.

Para evitar los efectos de la evaporación, no deberían efectuarse más de 7 procedimientos de control de calidad por frasco.

Advertencia para los analizadores **cobas e 602** y **cobas e 801**: las etiquetas de los frascos y las etiquetas adicionales (si están disponibles) contienen 2 códigos de barras diferentes. Gire la tapa del frasco 180° hacia la posición correcta en la que el código de barras puede ser leído por el sistema. Coloque el frasco en el analizador de la manera habitual.

Conservación y estabilidad

Conservar a 2-8 °C.

Conservar los controles **en posición vertical** a fin de evitar que la solución se pegue a la tapa hermética.

| Estabilidad: | |
|--------------------------------|--------------------------------------|
| sin abrir, a 2-8 °C | hasta la fecha de caducidad indicada |
| una vez abierto, a 2-8 °C | 8 semanas |
| en los analizadores a 20-25 °C | hasta 5 horas |

Material suministrado

- PreciControl Rubella IgM, 2 tarjetas de código de barras, ficha de código de barras de control

Material requerido (no suministrado)

- Inmunoanalizadores **cobas e** y los reactivos de ensayo

Para otros materiales, véase el manual del operador y la metódica del test.

Realización del test

Analizar el suero de control en frascos etiquetados compatibles con el sistema como si fuera una muestra de paciente.

Introducir los datos en el analizador.

Antes de efectuar la medición, asegúrese de que los controles tengan una temperatura de 20-25 °C.

Analizar los controles a diario paralelamente a las muestras de pacientes, con cada nuevo kit de reactivos y siempre que se realice una calibración. Los intervalos y límites de control deberían adaptarse a las necesidades individuales del laboratorio.

Cumplir con las regulaciones gubernamentales y las normas locales de control de calidad pertinentes.

PreciControl Rubella IgM



Referencias bibliográficas







- 1 Occupational Safety and Health Standards: Bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030). Fed. Register.
- 2 Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.

Para más información acerca de los componentes, consultar el manual del operador del analizador, las hojas de aplicación, la información de producto y las metódicas correspondientes (disponibles en su país).

En la presente metódica se emplea como separador decimal un punto para distinguir la parte entera de la parte fraccionaria de un número decimal. No se utilizan separadores de millares.

Símbolos


Roche Diagnostics utiliza los siguientes símbolos y signos adicionalmente a los indicados en la norma ISO 15223-1 (para los EE.UU.: consulte dialog.roche.com para la definición de los símbolos usados):

| | |
|---|--|
|  | Contenido del estuche |
|  | Analizadores/instrumentos adecuados para los reactivos |
|  | Reactivo |
|  | Calibrador |
|  | Volumen tras reconstitución o mezcla |
|  | Número Global de Artículo Comercial |

La barra del margen indica suplementos, eliminaciones o cambios.

© 2019, Roche Diagnostics

 0123

 Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com

Distribuido en los EE.UU. por:
Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, EE.UU.
Apoyo técnico al cliente estadounidense 1-800-428-2336



| REF | | | SYSTEM |
|-------------|-------------|-----|--|
| 04618831190 | 04618831500 | 100 | cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602 |

Español

Información del sistema

Analizador **cobas e 411**: número de test 550

Analizadores **cobas e 601** y **cobas e 602**: código de aplicación 106

Nota

El valor de IgM anti-rubéola determinado en una muestra de paciente puede variar según el método de análisis aplicado. Por lo tanto, el laboratorio siempre debe indicar el método de determinación de IgM anti-rubéola empleado.

Los valores de IgM anti-rubéola de un paciente, obtenidos mediante diferentes procedimientos de test, no pueden compararse entre sí pudiendo dar lugar a interpretaciones erróneas por parte del médico.

Por esta razón, se recomienda que el laboratorio indique los resultados al médico haciendo la siguiente anotación:

“Los resultados indicados a continuación fueron obtenidos con el test Elecsys Rubella IgM. Los resultados no pueden intercambiarse con los obtenidos por análisis de otros fabricantes.”

Uso previsto

Test inmunológico in vitro para la determinación cualitativa de las inmunoglobulinas M contra el virus de la rubéola en suero y plasma humanos.

Este inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (electrochemiluminescence immunoassay) “ECLIA” está concebido para su empleo en los analizadores automáticos Elecsys y **cobas e**.

Características

El virus de la rubéola es el agente etiológico del sarampión alemán, una enfermedad eruptiva usualmente leve que suele aparecer durante la infancia.^{1,2} Se transmite a través de pequeñas gotas por vía respiratoria.^{1,2,3,4} La infección adquirida tras el nacimiento pocas veces transcurre con complicaciones.^{1,2}

Sin embargo, la rubéola puede ser una enfermedad grave si afecta a una mujer embarazada, especialmente durante el primer trimestre de gestación.^{1,2,3,4} El virus de la rubéola puede transmitirse a través de la placenta y provocar la muerte o malformaciones del feto que se resumen habitualmente bajo el nombre de síndrome congénito de la rubéola (SCR).^{1,3} El SCR puede manifestarse con ceguera, sordera, enfermedades cardíacas congénitas y/o retraso mental.^{2,3,4}

Hoy en día, los programas de vacunación infantil así como la vacunación de mujeres en edad reproductiva expuestas a padecer una infección por rubéola han reducido considerablemente tanto la incidencia de la infección aguda de la rubéola como la del SCR.^{1,2,3,4}

La detección de los anticuerpos anti-rubéola se utiliza para determinar el estado inmunológico individual y constituye también un aporte al diagnóstico de la infección aguda por rubéola.⁴

La presencia de anticuerpos IgG contra el virus de la rubéola indica que el individuo estuvo expuesto previamente a la infección por la rubéola debido a una vacunación o a la enfermedad misma y permite presumir su inmunidad.⁵

La detección de anticuerpos IgM anti-rubéola puede indicar una infección aguda o reciente por rubéola.^{4,5} La seroconversión de los anticuerpos anti-rubéola o bien un aumento significativo de los títulos de IgG anti-rubéola entre recoger la primera y la segunda muestra confirman el diagnóstico de infección aguda por rubéola.

Las partículas recombinadas similares a la rubéola (PRSR) han demostrado ser capaces de reemplazar como antígeno al virus auténtico de la rubéola en los análisis diagnósticos.

Principio del test

Principio de captura- μ . Duración total del ensayo: 18 minutos.

- 1.ª incubación: 10 μ L de muestra se prediluye automáticamente con Diluent Universal a 1:20. Se añaden los anticuerpos monoclonales biotinilados anti-IgM humana y el antígeno recombinado específico de la rubéola que reaccionan con los anticuerpos IgM anti-rubéola presentes en la muestra formando un complejo.
- 2.ª incubación: tras la incorporación de anticuerpos específicos de la rubéola marcados con quelato de rutenio^{a)} y de micropartículas recubiertas con estreptavidina, el complejo formado se fija a la fase sólida por interacción entre la biotina y la estreptavidina.
- La mezcla de reacción es trasladada a la célula de medida donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con ProCell/ProCell M. Al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador.
- Los resultados se determinan mediante una curva de calibración generada específicamente para el instrumento a partir de una calibración a 2 puntos y una curva máster proporcionada por el código de barras del reactivo o el código de barras electrónico.
- El software proporciona automáticamente los resultados comparando la señal de electroquimioluminiscencia obtenida del producto de reacción de la muestra con la señal del valor de corte obtenido anteriormente por calibración.

a) Tris (2,2'-bipiridina) rutenio (II) (Ru(bpy)₃²⁺)

Reactivos - Soluciones de trabajo

El pack de reactivos (M, R1, R2) está etiquetado como RUBIGM.

- M Micropartículas recubiertas de estreptavidina (tapa transparente), 1 frasco, 6.5 mL:
Micropartículas recubiertas de estreptavidina: 0.72 mg/mL; conservante.
- R1 Anticuerpo anti-IgM humana~biotina; antígeno recombinado específico de la rubéola (tapa gris), 1 frasco, 10 mL:
Anticuerpo monoclonal biotinilado anti-IgM humana (ratón) > 500 ng/mL, partículas recombinadas similares a la rubéola (PRSR) aproximadamente 0.1 U/mL; tampón de fosfato de sodio pH 7.7; conservante.
- R2 Anticuerpos anti-rubéola-Ru(bpy)₃²⁺ (tapa negra), 1 frasco, 10 mL:
Anticuerpos anti-rubéola marcados con quelato de rutenio > 400 ng/mL; tampón de fosfato de sodio pH 7.7; conservante.
- RUBIGM Cal1 Calibrador negativo 1 (tapa blanca), 2 frascos de 1.0 mL c/u:
Suero humano, no reactivo para anticuerpos IgM anti-rubéola; conservante.
- RUBIGM Cal2 Calibrador positivo 2 (tapa negra), 2 frascos de 1.0 mL c/u:
IgM anti-rubéola aproximadamente 700 U/mL (unidades de Roche) en tampón; conservante.

Medidas de precaución y advertencias

Producto sanitario para diagnóstico in vitro.

Observe las medidas de precaución habituales para la manipulación de reactivos.

Elimine los residuos según las normas locales vigentes.

Ficha de datos de seguridad a la disposición del usuario profesional que la solicite.

El presente estuche contiene componentes que han sido clasificados por la directiva CE No. 1272/2008 de la siguiente manera:

clorhidrato de 2-metil-2H-isotiazol-3-ona

Elecsys Rubella IgM

EUH 208 Puede provocar una reacción alérgica.

Las indicaciones de seguridad del producto corresponden a los criterios del sistema globalmente armonizado de clasificación y etiquetado de productos químicos (GHS por sus siglas en inglés) válidas en la UE.

Todo el material de origen humano debe considerarse como potencialmente infeccioso.

El calibrador negativo (RUBIGM Cal1) ha sido preparado exclusivamente con sangre de donantes analizados individualmente que no presentan anticuerpos anti-HIV, anti-HCV ni HBsAg.

Calibrador positivo (RUBIGM Cal2): los materiales de origen humano han sido analizados respecto a la presencia de una infección por HIV y hepatitis C, con resultados negativos.

Los métodos analíticos se efectuaron con pruebas aprobadas por la FDA o con pruebas que cumplen con la Directiva Europea 98/79/CE, Anexo II, Lista A.

Sin embargo, dado que nunca puede excluirse con total seguridad el riesgo de infección, se recomienda tratar este producto con el mismo cuidado que una muestra de paciente. En caso de exposición, proceda según las instrucciones de las autoridades sanitarias competentes.^{6,7}

Evite la formación de espuma en reactivos y muestras de todo tipo (especímenes, calibradores y controles).

Preparación de los reactivos

Los reactivos contenidos en el kit están listos para el uso y se suministran en frascos compatibles con el sistema.

Analizador **cobas e 411**: Colocar los calibradores en el analizador a 20-25 °C sólo con el objeto de efectuar una calibración. Después del uso, cerrar los frascos tan pronto como fuera posible y conservar a 2-8 °C en posición vertical.

Debido a posibles efectos de evaporación, se recomienda no efectuar más de 5 procedimientos de calibración por juego de frascos.

Analizadores **cobas e 601** y **cobas e 602**: si no se requiere el volumen total para la calibración en los analizadores, trasvasar las alícuotas de los calibradores listos para el uso a los frascos vacíos de cierre hermético (CalSet Vials). Adherir las etiquetas suministradas a estos frascos adicionales. Conservar las alícuotas que se necesiten más tarde a 2-8 °C.

Efectuar **un solo** procedimiento de calibración por alícuota.

La información necesaria para el correcto funcionamiento se introduce en el analizador a través de los códigos de barras de los reactivos.

Advertencia: las etiquetas de los frascos y las etiquetas adicionales (si están disponibles) contienen 2 códigos de barras diferentes. El código de barras impreso entre las marcas amarillas está destinado exclusivamente al sistema **cobas 8000**. Si utiliza el sistema **cobas 8000**, gire la tapa del frasco 180° hacia la posición correcta en la que el código de barras puede ser leído por el sistema. Colocar el frasco en el instrumento de la manera habitual.

Conservación y estabilidad

Conservar a 2-8 °C.

No congelar.

Conservar el kit de reactivos Elecsys **en posición vertical** para garantizar la disponibilidad total de las micropartículas durante la mezcla automática antes del uso.

| Estabilidad del pack de reactivos | |
|-----------------------------------|--|
| sin abrir, a 2-8 °C | hasta la fecha de caducidad indicada |
| una vez abierto, a 2-8 °C | 12 semanas |
| en los analizadores | 2 semanas o 12 semanas, si se conserva alternadamente en el refrigerador y en los analizadores (hasta 84 horas) |

| Estabilidad de los calibradores | |
|---------------------------------|--------------------------------------|
| sin abrir, a 2-8 °C | hasta la fecha de caducidad indicada |

| Estabilidad de los calibradores | |
|--|-----------------------|
| una vez abierto, a 2-8 °C | 8 semanas |
| en los analizadores cobas e 411 , a 20-25 °C | hasta 5 horas |
| en los analizadores cobas e 601 y cobas e 602 , a 20-25 °C | utilizar una sola vez |

Conservar los calibradores **en posición vertical** a fin de evitar que la solución se adhiera a la tapa hermética.

Obtención y preparación de las muestras

Sólo se ha analizado y considerado apto el tipo de muestras aquí indicado.

Suero recogido en tubos estándar de muestra o en tubos que contienen gel de separación.

Plasma tratado con heparina de litio, heparina de sodio, EDTA di y tripotásico y citrato de sodio.

Pueden emplearse tubos para plasma que contengan gel de separación.

Criterio: recuperación promedio de las muestras positivas dentro del 80-120 % del valor en suero.

Los recipientes de muestra que contienen anticoagulantes líquidos tienen un efecto de dilución sobre algunas muestras de pacientes obteniéndose valores disminuidos (COI^b). Para reducir al mínimo los efectos de dilución es esencial que los recipientes de muestra se llenen completamente de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Estabilidad: 21 días a 2-8 °C, 3 días a 20-25 °C, 3 meses a -20 °C (± 5 °C). Las muestras pueden congelarse 6 veces.

Los tipos de muestra aquí indicados fueron analizados con tubos de recogida de muestras seleccionados, comercializados en el momento de efectuar el análisis, lo cual significa que no fueron analizados todos los tubos de todos los fabricantes. Los sistemas de recogida de muestras de diversos fabricantes pueden contener diferentes materiales que, en ciertos casos, pueden llegar a afectar los resultados de los análisis. Si las muestras se procesan en tubos primarios (sistemas de recogida de muestras), seguir las instrucciones del fabricante de tubos.

No alterar posteriormente las muestras con aditivos (biocidas, antioxidantes o sustancias que puedan modificar el pH de la muestra). De lo contrario se puede obtener una recuperación errónea.

Las muestras agrupadas y los materiales de tipo artificial pueden ejercer diversos efectos sobre los ensayos provocando eventualmente resultados discrepantes.

Centrifugar las muestras que contienen precipitado y las muestras descongeladas antes de efectuar la prueba.

Pueden utilizarse muestras y controles estabilizados con azida (hasta un 1 %).

No emplear muestras inactivadas por calor.

Se debe garantizar una temperatura de 20-25 °C para la medición de muestras, calibradores y controles.

Para evitar posibles efectos de evaporación, determinar las muestras, los calibradores y los controles que se sitúan en los analizadores dentro de un lapso de 2 horas.

b) COI = índice de cutoff

Material suministrado

Consultar la sección "Reactivos - Soluciones de trabajo" en cuanto a los reactivos suministrados.

- 2 x 6 etiquetas para los frascos

Material requerido adicionalmente (no suministrado)

- [REF] 04618840190, PreciControl Rubella IgM, 8 x 1.0 mL
- [REF] 11732277122, Diluent Universal, 2 x 16 mL de diluyente para muestras o [REF] 03183971122, Diluent Universal, 2 x 36 mL de diluyente para muestras
- [REF] 11776576322, CalSet Vials, 2 x 56 frascos vacíos de cierre hermético
- Equipo usual de laboratorio
- Analizador **cobas e**

Material adicional para el analizador **cobas e 411**:

- **REF** 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL de tampón del sistema
- **REF** 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL de solución de limpieza para la célula de medida
- **REF** 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL de aditivo para el agua del depósito de lavado
- **REF** 11933159001, Adaptador para SysClean
- **REF** 11706802001, AssayCup, 60 x 60 cubetas de reacción
- **REF** 11706799001, AssayTip, 30 x 120 puntas de pipeta
- **REF** 11800507001, Clean-Liner

Materiales adicionales para los analizadores **cobas e 601** y **cobas e 602**:

- **REF** 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L de tampón del sistema
- **REF** 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L de solución de limpieza para la célula de medida
- **REF** 03023141001, PC/CC-Cups, 12 recipientes para atemperar las soluciones ProCell M y CleanCell M antes de usar
- **REF** 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL de solución de limpieza al finalizar un ciclo y enjuagar tras cambio de reactivos
- **REF** 12102137001, AssayTip/AssayCup, 48 bandejas con 84 cubetas de reacción y puntas de pipeta, bolsas de residuos
- **REF** 03023150001, WasteLiner, bolsas de residuos
- **REF** 03027651001, SysClean Adapter M

Materiales adicionales para todos los analizadores:

- **REF** 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL de solución de limpieza para el sistema

Realización del test

Para garantizar el funcionamiento óptimo del test, observe las instrucciones de la presente metódica referentes al analizador empleado. Consulte el manual del operador apropiado para obtener las instrucciones de ensayo específicas del analizador.

Las micropartículas se mezclan automáticamente antes del uso. Los parámetros de test se introducen a través de los códigos de barras impresos en el reactivo. Pero si, excepcionalmente, el analizador no pudiera leer el código de barras, el código numérico de 15 cifras deberá introducirse manualmente.

Antes del uso, atemperar los reactivos refrigerados a aproximadamente 20 °C y colocarlos en el rotor de reactivos (20 °C) del analizador. Evitar la formación de espuma. El analizador realiza automáticamente los procesos de atemperar, abrir y tapar los reactivos.

Colocar los calibradores en la zona prevista para muestras.

Todos los datos necesarios para calibrar el test se introducen automáticamente en el analizador.

Después de efectuar una calibración, conservar los calibradores a 2-8 °C o desecharlos (analizadores **cobas e 601** y **cobas e 602**).

Calibración

Trazabilidad: el presente método ha sido estandarizado frente a un estándar de Roche. Las unidades fueron definidas arbitrariamente.

Intervalo de calibraciones: efectuar la calibración una vez por lote de reactivos con los calibradores RUBIGM Cal1, RUBIGM Cal2 y reactivo fresco (de un kit de reactivos registrado como máximo 24 horas antes en el analizador).

El intervalo de calibración puede ampliarse si el laboratorio asegura una verificación aceptable de la calibración.

Se recomienda repetir la calibración:

- después de 1 mes (28 días) si se trata del mismo lote de reactivos
- después de 7 días (si se utiliza el mismo kit de reactivos en el analizador)
- en caso necesario: por ejemplo, si los valores del control de calidad están fuera del intervalo definido
- más frecuentemente si así lo prevén las regulaciones pertinentes

Intervalo de las señales de electroquimioluminiscencia (counts/cuentas) para los calibradores:

calibrador negativo (RUBIGM Cal1): 500-2700
calibrador positivo (RUBIGM Cal2): 5500-30000

Control de calidad

Para el control de calidad emplear PreciControl Rubella IgM.

Los controles de los diferentes intervalos de concentración deberían efectuarse junto con el test en determinaciones simples por lo menos 1 vez cada 24 horas, con cada estuche de reactivos y después de cada calibración.

Adaptar los intervalos y límites de control a los requisitos individuales del laboratorio. Los resultados obtenidos deben hallarse dentro de los límites definidos. Cada laboratorio debería establecer medidas correctivas a seguir en caso de obtener valores fuera del intervalo definido.

Si fuera necesario, repetir la medición de las muestras en cuestión.

Cumplir con las regulaciones gubernamentales y las normas locales de control de calidad pertinentes.

Nota:

Por razones técnicas, los valores diana reasignados y válidos para una única combinación específica de un reactivo y un lote de control deben ser introducidos manualmente en todos los analizadores (excepto en el analizador **cobas e 602**). Para ello, se recomienda consultar la ficha de valores incluida en el estuche de los reactivos o de PreciControl para asegurarse de utilizar los valores diana correctos.

Si se emplea un nuevo lote de reactivo o de control, el analizador utilizará los valores originales codificados en los códigos de barras del control.

Cálculo

El analizador calcula automáticamente el punto de corte basándose en la medición de RUBIGM Cal1 y RUBIGM Cal2. El resultado de una muestra se indica como reactivo o no reactivo y también en forma de índice de cut-off (señal de la muestra/cut-off).

Interpretación de los resultados

| Resultado numérico | Mensaje del resultado | Interpretación/ acciones posteriores |
|-----------------------|-----------------------|--|
| COI < 0.8 | No reactivo | Negativo para IgM anti-rubéola |
| COI ≥ 0.8 hasta < 1.0 | Indeterminado | Se recomienda volver a analizar la muestra. Si el resultado sigue siendo indeterminado, se recomienda recoger una segunda muestra (p. ej. dentro de 1 semana) y repetir el análisis. |
| COI ≥ 1.0 | Reactivo | Positivo para IgM anti-rubéola |

El diagnóstico de la infección aguda por rubéola puede respaldarse por un aumento significativo de los títulos de anticuerpos IgG anti-rubéola de la primera a la segunda muestra.

La magnitud del resultado medido por encima del punto de corte no es indicativa de la cantidad total de anticuerpos presente en la muestra.

Si se comparan los resultados de anticuerpos IgM anti-rubéola en una misma muestra obtenidos por pruebas de diferentes fabricantes, pueden existir diferencias debido a métodos de análisis y reactivos divergentes.

Limitaciones del análisis - interferencias

Un resultado negativo para IgM anti-rubéola, también en combinación con un resultado positivo para IgG anti-rubéola, no descarta completamente la existencia de una infección aguda por rubéola:

- Las muestras obtenidas en una fase muy temprana de la infección aguda pueden no contener cantidades detectables de anticuerpos IgM anti-rubéola.
- La respuesta inmune tras la infección de rubéola varía considerablemente de individuo a individuo. Los resultados no reactivos en el test Elecsys Rubella IgM pueden obtenerse especialmente en la fase tardía de la infección aguda.

Elecsys Rubella IgM



La detección de anticuerpos IgM contra el virus de la rubéola en una única muestra no es suficiente para comprobar la existencia de una infección aguda por rubéola. Los niveles elevados de anticuerpos IgM pueden permanecer durante cierto tiempo después de la infección natural y también después de la vacunación. Se recomienda emplear otros análisis o la combinación de métodos de test para aclarar los hallazgos. El diagnóstico de la infección aguda por rubéola puede respaldarse por un aumento significativo de los títulos de anticuerpos IgG anti-rubéola de la primera a la segunda muestra.

Se recomienda interpretar con cautela los resultados obtenidos en los pacientes portadores del HIV, los pacientes bajo tratamiento inmunosupresor o los pacientes con trastornos que llevan a la inmunosupresión.

Aun no se han realizado pruebas con muestras de neonatos, de sangre umbilical, de pacientes antes de ser sometidos a trasplantes ni con muestras de líquidos biológicos que no sean suero o plasma, es decir muestras de orina, saliva o de líquido amniótico.

El test no está afectado por ictericia (bilirrubina ≤ 428 $\mu\text{mol/L}$ o ≤ 25 mg/dL), hemólisis (Hb ≤ 1.49 mmol/L o ≤ 2.4 g/dL), lipemia (Intralipid ≤ 2000 mg/dL), biotina (≤ 205 nmol/L o ≤ 50 ng/mL) y albúmina ≤ 7 g/dL .

Criterio: recuperación promedio de las muestras positivas dentro de ± 20 % del valor inicial.

En pacientes en tratamiento con altas dosis de biotina (> 5 mg/día), no recoger la muestra antes de transcurridas como mínimo 8 horas tras la última administración.

No se han observado interferencias por factores reumatoides hasta una concentración de 6210 UI/mL.

El efecto prozona (high-dose hook) no produce resultados falsos negativos con el test Elecsys Rubella IgM.

Se analizaron in vitro 18 fármacos de uso extendido, también añadiéndolos a ácido fólico sin encontrar interferencias con el presente ensayo.

Al igual que sucede con otros test de captura μ , se observan interferencias por IgM humana inespecífica. Un incremento de IgM inespecíficas humanas puede producir una reducción de la recuperación de muestras positivas con el test Elecsys Rubella IgM.

En casos aislados pueden presentarse interferencias por títulos extremadamente altos de anticuerpos dirigidos contra anticuerpos específicos del analito, la estreptavidina o el rutenio. Estos efectos se han minimizado gracias a un adecuado diseño del test.

Para el diagnóstico, los resultados del test siempre deben interpretarse teniendo en cuenta la anamnesis del paciente, la exploración clínica así como los resultados de otros exámenes.

Datos específicos de funcionamiento del test

A continuación, se indican los datos representativos del funcionamiento de los analizadores. Los resultados de cada laboratorio en particular pueden diferir de estos valores.

Precisión

La precisión ha sido determinada mediante reactivos Elecsys, sueros humanos y controles (repetibilidad $n = 21$, precisión intermedia $n = 10$). La precisión intermedia en el analizador MODULAR ANALYTICS E170 se determinó según un protocolo modificado (EP5-A) del CLSI (Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio): 6 veces al día durante 10 días ($n = 60$). Se obtuvieron los resultados siguientes:

| Analizador cobas e 411 | | | | | | |
|--------------------------------|---------------|--------|------|----------------------|--------|------|
| Muestra | Repetibilidad | | | Precisión intermedia | | |
| | Media COI | DE COI | CV % | Media COI | DE COI | CV % |
| SH ^{c)} , negativo | 0.198 | 0.005 | 2.4 | 0.20 | 0.006 | 3.0 |
| SH, ligeramente positivo | 1.29 | 0.016 | 1.2 | 1.31 | 0.024 | 1.9 |
| SH, positivo | 3.57 | 0.037 | 1.0 | 6.69 | 0.271 | 4.1 |
| PC ^{d)} Rubella IgM 1 | 0.175 | 0.003 | 1.8 | 0.20 | 0.008 | 4.1 |
| PC Rubella IgM 2 | 1.98 | 0.036 | 1.8 | 1.95 | 0.080 | 4.1 |

c) SH = suero humano

d) PC = PreciControl

Analizadores **cobas e 601** y **cobas e 602**

| Muestra | Repetibilidad | | | Precisión intermedia | | |
|--------------------------|---------------|--------|------|----------------------|--------|------|
| | Media COI | DE COI | CV % | Media COI | DE COI | CV % |
| SH, negativo | 0.184 | 0.004 | 1.9 | 0.183 | 0.017 | 9.5 |
| SH, ligeramente positivo | 1.06 | 0.011 | 1.0 | 1.00 | 0.027 | 2.7 |
| SH, positivo | 4.12 | 0.049 | 1.2 | 3.96 | 0.108 | 2.7 |
| PC Rubella IgM 1 | 0.211 | 0.003 | 1.6 | 0.180 | 0.020 | 10.9 |
| PC Rubella IgM 2 | 1.52 | 0.033 | 2.2 | 1.59 | 0.053 | 3.4 |

Especificidad analítica

392 muestras con sustancias potencialmente interferentes fueron analizadas con el test Elecsys Rubella IgM y otras pruebas de comparación disponibles comercialmente e incluían las siguientes muestras:

- anticuerpos IgM contra HAV, HBcAg, CMV*, EBV, HSV, Parvo B19*, VZV, Toxoplasma gondii, sarampión y paperas
- positivas para HIV (infección temprana), HCV (infección temprana), *Treponema pallidum*, gonorrea y clamidia
- muestras con autoanticuerpos (AMA, ANA*, SMA*) y títulos elevados de factores reumatoides*
- tras vacunación contra el HBV y la influenza

Se verificaron resultados positivos o indeterminados con el test de avidez de IgG anti-rubéola o bien con un tercer test comercial de IgM anti-rubéola. 8 muestras resultaron falsamente positivas y 5 indeterminadas con el test Elecsys Rubella IgM. La especificidad (COI ≥ 0.8) del grupo fue del 96.7 % y 98.0 % (COI ≥ 1.0). El límite inferior de confianza fue del 94.8 % (COI ≥ 0.8) y 96.4 % (COI ≥ 1.0).

*CMV IgM: 1 resultado falso positivo y 1 resultado indeterminado de un total de 29 muestras, Parvo B19 IgM: 2 resultados indeterminados de un total de 30 muestras; pacientes con autoanticuerpos: ANA: 2 resultados falsos positivos y 2 resultados indeterminados de un total de 47 muestras, SMA: 1 resultado falso positivo de un total de 12 muestras, FR: 4 resultados falsos positivos de un total de 58 muestras.

Sensibilidad clínica

Infección aguda por rubéola

De 109 muestras de la fase precoz aguda de la infección por la rubéola (< 30 días después de la aparición de los síntomas) analizadas en dos lugares, 87 muestras resultaron positivas con el ensayo Elecsys Rubella IgM. 4 muestras resultaron indeterminadas (reactivas) y 18 muestras fueron negativas.

Sensibilidad en la infección aguda por rubéola en la fase incipiente (< 30 días)

| Lugar | N | Sensibilidad del test Elecsys Rubella IgM (%) COI ≥ 0.8 | Sensibilidad Pruebas de comparación IgM anti-rubéola (%) |
|-------|----|---|--|
| 1 | 84 | 80 % (67/84) | 85 % (71/84) |
| 2 | 25 | 96 % (24/25) | 96 % (24/25) |

De 17 muestras obtenidas en la fase aguda tardía (≥ 30 días), 6 muestras fueron positivas en el test Elecsys Rubella IgM, 1 muestra fue indeterminada (reactiva) y 10 muestras fueron negativas.

Sensibilidad en la infección aguda por rubéola en la fase tardía (≥ 30 días)

| Lugar | N | Sensibilidad del test Elecsys Rubella IgM No. de muestras detectadas/analizadas COI ≥ 0.8 | Sensibilidad de las pruebas de comparación IgM anti-rubéola No. de muestras detectadas/analizadas |
|-------|----|--|--|
| 1 | 14 | 6/14 | 10/14 |
| 2 | 3 | 1/3 | 3/3 |

Elecsys Rubella IgM

IgM persistentes tras la infección por rubéola

De 91 muestras obtenidas de mujeres embarazadas previamente infectadas en las que una infección aguda de rubéola había sido excluida en el momento de recoger la muestra de sangre, 66 muestras resultaron negativas con el test Elecsys Rubella IgM, 10 muestras fueron indeterminadas (reactivas) y otras 15 fueron positivas.

Vacunación contra la rubéola

En 265 muestras de 67 personas vacunadas contra la rubéola, los anticuerpos IgM anti-rubéola fueron detectados con el test Elecsys Rubella IgM hasta 60-90 días.

Especificidad clínica

Muestras negativas preseleccionadas

En 311 muestras preseleccionadas, negativas para IgM anti-rubéola, el test Elecsys Rubella IgM determinó 2 muestras discordantes positivas y 3 indeterminadas.

Muestras de la rutina (cribado prenatal)

Un total de 1556 muestras frescas obtenidas en rutinas clínicas (cribado prenatal) fueron analizadas en 2 lugares comparándolas con las pruebas de IgM anti-rubéola comercialmente disponibles. Las muestras con resultados reactivos o indeterminados fueron analizadas nuevamente con un tercer test comercial de IgM anti-rubéola en los lugares 1 y 2 adicionalmente al análisis de avidez de las IgG anti-rubéola en el lugar 2.

Especificidad relativa tras resolución

| Lugar | N | Especificidad relativa (%) COI < 0.8 | Límite inferior de confianza (%) |
|-------|-----|---|----------------------------------|
| 1 | 557 | 98.74 (547/554) | 97.65 |
| 2 | 999 | 98.99 (983/993) | 98.30 |

Lugar 1: 7 muestras positivas o indeterminadas con el test Elecsys Rubella IgM fueron negativas en las pruebas de comparación. 3 muestras fueron reactivas en todas las pruebas de comparación a pesar de no presentar síntomas vinculados a la rubéola por lo que fueron excluidas del cálculo de la especificidad.

Lugar 2: de 16 muestras positivas o indeterminadas en el test Elecsys Rubella IgM, el test de avidez de IgG anti-rubéola excluyó una infección aguda por rubéola en un grupo de 10 muestras (índice > 60 %). Se excluyeron del cálculo de la especificidad 3 muestras con un resultado no concluyente en el test de avidez de IgG anti-rubéola y 3 muestras que no pudieron examinarse a fondo.

Referencias bibliográficas

- 1 Edlich RF, Winters KL, Long WB 3rd, et al. Rubella and congenital rubella (German measles). J Long Term Eff Med Implants 2005;15:319-328.
- 2 Best JM. Rubella. Semin Fetal Neonatal Med 2007;12:182-192.
- 3 Duszak RS. Congenital rubella syndrome--major review. Optometry 2009;80:36-43.
- 4 De Santis M, Cavaliere AF, Straface G, et al. Rubella infection in pregnancy. Reprod Toxicol 2006;21:390-398.
- 5 Tipples GA. Rubella diagnostic issues in Canada. J Infect Dis 2011;204(Suppl2):659-663.
- 6 Occupational Safety and Health Standards: Bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030). Fed. Register.
- 7 Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.

Para más información acerca de los componentes, consultar el manual del operador del analizador, las hojas de aplicación, la información de producto y las metódicas correspondientes (disponibles en su país).

En la presente metódica se emplea como separador decimal un punto para distinguir la parte entera de la parte fraccionaria de un número decimal. No se utilizan separadores de millares.

Símbolos

Roche Diagnostics utiliza los siguientes símbolos y signos adicionalmente a los indicados en la norma ISO 15223-1 (para los EE.UU.: consulte dialog. Roche.com para la definición de los símbolos usados):

| | |
|------------|--|
| CONTENT | Contenido del estuche |
| SYSTEM | Analizadores/instrumentos adecuados para los reactivos |
| REAGENT | Reactivo |
| CALIBRATOR | Calibrador |
| → | Volumen tras reconstitución o mezcla |
| GTIN | Número Global de Artículo Comercial |

La barra del margen indica suplementos, eliminaciones o cambios.

© 2020, Roche Diagnostics

CE 0123



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Certificado - Redacción libre

Número:

Referencia: EX-2020-93099620-APN-DGA#ANMAT

CERTIFICADO DE AUTORIZACIÓN E INSCRIPCIÓN

PRODUCTOS PARA DIAGNÓSTICO DE USO IN VITRO

Nº EX-2020-93099620-APN-DGA#ANMAT

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que de acuerdo con lo solicitado por la firma **PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I. (División Diagnóstica)** se autoriza la inscripción en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica (RPPTM), de nuevos productos médicos para diagnóstico de uso in vitro con los siguientes datos:

NOMBRE COMERCIAL: 1) ELECSYS RUBELLA IgM; 2) ELECSYS PRECICONTROL RUBELLA IgM.--

INDICACIÓN DE USO: 1) Test inmunológico in vitro para la determinación cuantitativa de la inmunoglobulina M (IgM) contra el virus de la rubéola en suero y plasma humano; 2) Se emplea para el control de calidad del inmunoanálisis "ELECSYS RUBELLA IgM" en los inmunoanalizadores ELECSYS 2010 y modular ANALYTICS E 170 (MÓDULO ELECSYS).-----

FORMA DE PRESENTACIÓN: 1) (CATÁLOGO Nº 4618831) Envases por 100 determinaciones, conteniendo: 1 cartucho de reacción: (M: 1 x 6,5 ml; R1: 1 x 10 ml; R2: 1 x 10 ml) ; CAL 1: 2 x 1 ml; CAL 2: 2 x 1 ml; 2) (CATÁLOGO Nº 4618840) Envases conteniendo: PC RUBIGM 1: 4 x 1 ml; PC RUBIGM 2: 4 x 1 ml.--

PERIODO DE VIDA ÚTIL Y CONDICIONES DE CONSERVACIÓN: 1) 12 (DOCE)

meses desde la fecha de elaboración conservado a 2-8°C; 2) 14 (CATORCE) meses desde la fecha de elaboración conservado a 2-8°C.-----

NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL FABRICANTE: Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, (Alemania).-----

CONDICIÓN DE VENTA/CATEGORÍA: Venta a Laboratorios de análisis clínicos. USO

PROFESIONAL EXCLUSIVO-----

Se extiende el presente Certificado de Autorización e Inscripción del **PRODUCTO PARA DIAGNOSTICO USO IN VITRO PM N° 740-698** .-----

EX-2020-93099620-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.01.19 18:32:45 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.01.19 18:32:45 -03:00