



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

Disposición

Número: DI-2019-5538-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 11 de Julio de 2019

Referencia: 1-47-3110-8025/17-2

VISTO el expediente N° 1-47-3110-8025/17-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por los presentes actuados la firma ROCHEM BIOCARE ARGENTINA S.A. solicita autorización para la venta a laboratorios de análisis clínicos del Producto para diagnóstico de uso “in vitro” denominado: XPERT® MTB/RIF ULTRA.

Que en el expediente de referencia consta el informe técnico producido por el Servicio de Productos para Diagnóstico que establece que los productos reúnen las condiciones de aptitud requeridas para su autorización.

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

Que corresponde autorizar la inscripción en el RPPTM del producto médico objeto de la solicitud.

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 inscripción en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica (RPPTM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) del producto médico para diagnóstico de uso in vitro denominado: XPERT® MTB/RIF ULTRA, de acuerdo a lo solicitado por la firma ROCHEM BIOCARE ARGENTINA S.A. con los datos característicos que figuran al pie de la presente.

ARTICULO 2º.- Autorícense los textos de los proyectos de rótulos y Manual de Instrucciones que obran en el documento N° IF-2019-47503576-APN-DNPM#ANMAT.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos e instrucciones de uso autorizados deberá figurar la leyenda “Autorizado por la ANMAT PM-1667-42”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la normativa vigente.

ARTÍCULO 4º.- Extiéndase el Certificado de Autorización e Inscripción en el RPPTM con los datos característicos mencionados en esta Disposición.

ARTÍCULO 5º.- Regístrese. Inscribese 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.

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERISTICOS

NOMBRE COMERCIAL: XPERT® MTB/RIF ULTRA.

INDICACIÓN DE USO: ENSAYO REALIZADO EN LOS SISTEMAS DEL INSTRUMENTO GeneXpert DE REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA (PCR) EN TIEMPO REAL, ANIDADA Y SEMICUANTITATIVA, PARA LA DETECCIÓN DEL ADN DEL COMPLEJO DE *Mycobacterium Tuberculosis* (MTB) EN MUESTRAS DE ESPUTO SIN PROCESAR O EN SEDIMENTOS CONCENTRADOS PREPARADOS A PARTIR DE ESPUTO INDUCIDO O EXPECTORADO; TAMBIÉN PUEDE DETECTAR LAS MUTACIONES DEL GEN *rpoB* ASOCIADAS A LA RESISTENCIA A RIFAMPICINA.

FORMA DE PRESENTACIÓN: ENVASES POR 10 (Ref.: GXMTB/RIF-ULTRA-10) o 50 [(Ref.: GXMTB/RIF-ULTRA-50)] DETERMINACIONES, CONTENIENDO: 10 o [50] Cartuchos de ensayo, Reactivo para muestras (10 viales x 8 ml) o [50 viales x 8 ml], Pipetas de transferencia (12 unidades) o [60 unidades].

PERIODO DE VIDA ÚTIL Y CONDICIONES DE CONSERVACIÓN: 10 (DIEZ) meses desde la fecha de elaboración, conservado entre 2 y 28°C.

NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL FABRICANTE: CEPHEID AB. Röntgenvägen 5, SE-171 54 Solna. (SUECIA).

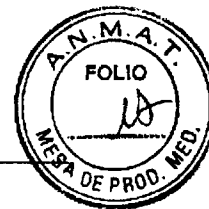
Expediente N° 1-47-3110-8025/17-2

fd

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.07.11 14:03:20 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

Digitally signed by GESTIÓN DOCUMENTAL ELECTRÓNICA -
GDE
DN: cn=GESTIÓN DOCUMENTAL ELECTRÓNICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARÍA DE GOBIERNO DE MODERNIZACIÓN,
ou=SECRETARÍA DE MODERNIZACIÓN ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.07.11 14:03:23 -03'00'



PROYECTO DE RÓTULO EXTERNO

Nombre del Producto: Xpert MTB/RIF Ultra

Nombre y dirección del Importador: Rochem Biocare Argentina S.A., Agustín Magaldi N° 1765, PB, Nave III, Depósito 4, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Nombre del Director Técnico: Farmacéutico Carlos Bobbett

Nombre y dirección del Elaborador: Cepheid AB, Röntgenvägen 5, SE-171 54 SOLNA, Suecia

Autorizado por ANMAT: **PM-1667-42**

N° de Lote: xxxx

Fecha de Vencimiento: xxxxx

Constitución del equipo: 10 por kit

Cartuchos con tubos de reacción integrados

- | | |
|-------------------------------|------------------------|
| • Microesfera 1 (liofilizada) | 2 de cada por cartucho |
| • Microesfera 2 (liofilizada) | 2 de cada por cartucho |
| • Microesfera 3 (liofilizada) | 1 de cada por cartucho |
| • Reactivo 1 | 4 ml por cartucho |
| • Reactivo 2 | 4 ml por cartucho |

Frasco de reactivos para muestras

- | | |
|--------------------------|-------------------|
| • Reactivo para muestras | 10 frascos x 8 ml |
|--------------------------|-------------------|

Pipetas de transferencia desechables 12 por kit

- CD 1
- Archivos de definición del ensayo (ADF)
 - Instrucciones para importar el ADF en el software
 - Prospecto

"Diagnóstico uso in-vitro"

Finalidad de uso: El ensayo Xpert MTB/RIF Ultra, realizado en los sistemas del instrumento Gene Xpert, es una prueba de diagnóstico in vitro de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real, anidada y semicuantitativa, para la detección de ADN del complejo de Mycobacterium tuberculosis (MTB) en muestras de esputo sin procesar o en sedimentos concentrados preparados a partir de esputo inducido o expectorado

Precauciones: "Ver Instrucciones de Uso"

Condiciones de almacenamiento y transporte: conservar entre 2°C a 28°C

CARLOS E. BOBBETT
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 11168

ROCHEM BIOCARE ARGENTINA S.A.
Fernando Matias M. 1765
IF-2019-47503576-APN-ENP#ANMAT
Apoderado

PROYECTO DE RÓTULO EXTERNO



Nombre del Producto: Xpert MTB/RIF Ultra

Nombre y dirección del Importador: Rochem Biocare Argentina S.A., Agustín Magaldi N° 1765, PB, Nave III, Depósito 4, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Nombre del Director Técnico: Farmacéutico Carlos Bobbett

Nombre y dirección del Elaborador: Cepheid AB, Röntgenvägen 5, SE-171 54 SOLNA, Sweden

Autorizado por ANMAT- **PM-1667-42**

N° de Lote: xxxx

Fecha de Vencimiento: xxxxx

Constitución del equipo: 50 por kit

Cartuchos con tubos de reacción integrados

- | | |
|-------------------------------|------------------------|
| • Microesfera 1 (liofilizada) | 2 de cada por cartucho |
| • Microesfera 2 (liofilizada) | 2 de cada por cartucho |
| • Microesfera 3 (liofilizada) | 1 de cada por cartucho |
| • Reactivo 1 | 4 ml por cartucho |
| • Reactivo 2 | 4 ml por cartucho |

Frasco de reactivos para muestras

- | | |
|--------------------------|-------------------|
| • Reactivo para muestras | 50 frascos x 8 ml |
|--------------------------|-------------------|

Pipetas de transferencia desechables 60 por kit

- CD 1
- Archivos de definición del ensayo (ADF)
 - Instrucciones para importar el ADF en el software
 - Prospecto

"Diagnóstico uso in-vitro"

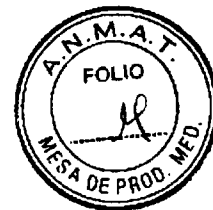
Finalidad de uso: El ensayo Xpert MTB/RIF Ultra, realizado en los sistemas del instrumento Gene Xpert, es una prueba de diagnóstico in vitro de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real, anidada y semicuantitativa, para la detección de ADN del complejo de Mycobacterium tuberculosis (MTB) en muestras de esputo sin procesar o en sedimentos concentrados preparados a partir de esputo inducido o expectorado

Precauciones: "Ver Instrucciones de Uso"

Condiciones de almacenamiento y transporte: conservar entre 2°C a 28°C

CARLOS E. C. BOBBETT
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 111E8

ROCHEM BIO CARE ARGENTINA S.A.
Fernando Matias Me...
IF-2019-47503576-APN-DNPM/ANMAT
Aprobado



PROYECTO DE RÓTULO INTERNO

Nombre del Producto: Xpert MTB/RIF Ultra
Microesfera 1
2 por cartucho

N° de Lote: xxxx
Fecha de Vencimiento: xxxxx
"Diagnóstico uso in-vitro"
Conservar entre 2°C a 28°C

Nombre del Producto: Xpert MTB/RIF Ultra
Microesfera 2
2 por cartucho

N° de Lote: xxxx
Fecha de Vencimiento: xxxxx
"Diagnóstico uso in-vitro"
Conservar entre 2°C a 28°C

Nombre del Producto: Xpert MTB/RIF Ultra
Microesfera 3
1 por cartucho


N° de Lote: xxxx
Fecha de Vencimiento: xxxxx
"Diagnóstico uso in-vitro"
Conservar entre 2°C a 28°C

Nombre del Producto: Xpert MTB/RIF Ultra
Reactivo 1
4 ml por cartucho

N° de Lote: xxxx
Fecha de Vencimiento: xxxxx
"Diagnóstico uso in-vitro"
Conservar entre 2°C a 28°C

Nombre del Producto: Xpert MTB/RIF Ultra
Reactivo 2
4 ml por cartucho

N° de Lote: xxxx
Fecha de Vencimiento: xxxxx
"Diagnóstico uso in-vitro"
Conservar entre 2°C a 28°C


CARLOS E. G. BOCCI
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 11168
ROCHE BIOPHARMA ARGENTINA S.A.
Fernando Matias Mendonça
D.N.M. 25.097.011
D.N.P.M. 11168
ANMAT




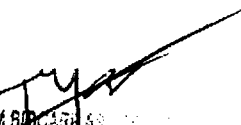
Nombre del Producto: Xpert MTB/RIF Ultra
Reactivo para muestras
8 ml

N° de Lote: xxxx
Fecha de Vencimiento: xxxxx
"Diagnóstico uso in-vitro"
Conservar entre 2°C a 28°C

Nombre del Producto: Xpert MTB/RIF Ultra
Pipeta de transferencia desechable
1

N° de Lote: xxxx
Fecha de Vencimiento: xxxxx
"Diagnóstico uso in-vitro"
Conservar entre 2°C a 28°C


CARLOS E. CASCO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12458


ROGHEM S. CARRARA
Fernando Matías Meléndez
D.N.T. 25.897.011
Apoderado

IF-2019-47503576-APN-DNPM#ANMAT

GeneXpert



Xpert[®] MTB/RIF Ultra

REF

GXMTB/RIF-ULTRA-10
GXMTB/RIF-ULTRA-50



Cepheid.

Producto sanitario para diagnóstico in vitro



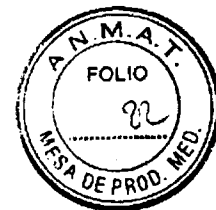
301-5987S, Rev. D Mayo de 2017

CARLOS E. G. SCIBETTI
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 11378

ROCHEM BIODIAGNÓSTICOS ARGENTINA S.A.
APROBADO POR ANMAT
D.N. 23.097.011
Apoderado

IF-2019-47503576-APROBADO POR ANMAT

G



Trademark, Patents and Copyright Statements

Cepheid®, the Cepheid logo, GeneXpert® and Xpert® are trademarks of Cepheid.

Windows® is a trademark of Microsoft Corporation.

Sensititre™ is a trademark of Thermo Fisher Scientific Inc.


BD BACTEC™ and MGIT™ are trademarks of Becton, Dickinson and Company

THE PURCHASE OF THIS PRODUCT CONVEYS TO THE BUYER THE NON-TRANSFERABLE RIGHT TO USE IT IN ACCORDANCE WITH THIS PACKAGE INSERT. NO OTHER RIGHTS ARE CONVEYED EXPRESSLY, BY IMPLICATION OR BY ESTOPPEL. FURTHERMORE, NO RIGHTS FOR RESALE ARE CONFERRED WITH THE PURCHASE OF THIS PRODUCT.

Copyright © Cepheid 2017. All rights reserved.



Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna,
Sweden


CARLOS E.G. SOLA
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 19198
APN-2019-47503576-APN-DINMESA
ROCHEM BIUCARE ARGENTINA S.A.
FERNANDO MANUEL MARIAT
D.N.I. 25.007.911
Apoderado



Xpert[®] MTB/RIF Ultra

Para uso diagnóstico in vitro

Nombre patentado

Xpert[®] MTB/RIF Ultra

Denominación común o habitual

Ensayo Xpert MTB/RIF Ultra

A. Indicaciones

El ensayo Xpert MTB/RIF Ultra, realizado en los sistemas del instrumento GeneXpert, es una prueba de diagnóstico in vitro de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real, anidada y semicuantitativa, para la detección del ADN del complejo de *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) en muestras de esputo sin procesar o en sedimentos concentrados preparados a partir de esputo inducido o expectorado. En muestras en las que se detecta el complejo *Mycobacterium tuberculosis*, el ensayo Xpert MTB/RIF Ultra también puede detectar las mutaciones del gen *rpoB* asociadas a la resistencia a rifampicina.

El ensayo Xpert MTB/RIF Ultra está indicado para utilizarse con muestras de pacientes con sospecha clínica de tuberculosis (TB) que no hayan recibido tratamiento antituberculosis o que hayan recibido menos de 3 días de tratamiento en los 6 últimos meses. Esta prueba está concebida como una ayuda para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar cuando se usa junto con los resultados clínicos y otros hallazgos de laboratorio.

B. Resumen y explicación

Cerca de 2000 millones de personas están infectadas con MTB en todo el mundo.¹ En 2015, 10,4 millones de personas desarrollaron la enfermedad activa y 1,4 millones de personas fallecieron a causa de la enfermedad.² La vía de transmisión de la TB pulmonar es a través del aire, lo que la convierte en una enfermedad altamente transmisible. Dada la naturaleza infecciosa de la TB pulmonar, el diagnóstico rápido y preciso es un elemento importante del tratamiento y el control de la TB.

El tratamiento conlleva la administración prolongada de múltiples fármacos y suele ser muy efectivo. Sin embargo, las cepas de *M. tuberculosis* pueden volverse resistentes a uno o más de los fármacos, lo que hace que la cura sea mucho más difícil de conseguir. Cuatro fármacos de primera línea que se emplean habitualmente para tratar la tuberculosis son: isoniazida (INH), rifampicina (conocido también como rifampicina, RIF), etambutol (EMB) y pirazinamida (PZA). Tal como ha documentado la Organización Mundial de la Salud, la resistencia a RIF raramente se da por sí sola y normalmente indica resistencia a otros fármacos anti-TB.³ Se ve con mayor frecuencia en cepas multirresistentes (MDR-TB) (que se definen como resistentes simultáneamente a RIF y a INH) y se ha notificado con una frecuencia de más del 95 % en dichos aislados.^{4,5,6} La resistencia a RIF o a otros fármacos de primera línea suele indicar que es necesario realizar pruebas completas de sensibilidad, incluidas las pruebas para agentes de uso secundario.

La detección molecular de TB y mutaciones del gen *rpoB* asociadas a la resistencia a RIF reduce notablemente el tiempo al diagnóstico de la tuberculosis sensible a fármacos y multirresistente (MDR). Con el ensayo Xpert MTB/RIF Ultra, esto puede conseguirse en menos de 80 minutos en muestras de esputo sin procesar y en sedimentos preparados. La detección rápida de MTB y la resistencia a RIF permite que el médico tome decisiones críticas relacionadas con el tratamiento del paciente en una sola consulta médica.

Xpert[®] MTB/RIF Ultra
301-5987S, Rev. D Mayo de 2017

CARLOS E.G. ECHEVARRÉ
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 11908

ROCHE DIAGNÓSTICOS ARGENTINA S.A.
Fernando Matías Mendonça
D.N.I. 95.097.811

IF-2019-47503576-APN-ANMAT



C. Principio del procedimiento

Los sistemas de instrumento GeneXpert automatizan e integran el procesamiento de muestras, la amplificación de ácidos nucleicos y la detección de las secuencias diana en muestras simples o complejas mediante PCR en tiempo real y detección del pico de fusión. El sistema consta de un instrumento, un ordenador personal, un lector de códigos de barras y un software precargado para realizar pruebas en las muestras recogidas y ver los resultados. El sistema requiere el uso de cartuchos GeneXpert desechables de un solo uso para los reactivos y el proceso de PCR. Como los cartuchos son autónomos, el riesgo de contaminación cruzada entre muestras es mínimo. Para obtener una descripción completa del sistema, consulte el Manual del operador del GeneXpert Dx System o el Manual del operador del sistema GeneXpert Infinity.

El ensayo Xpert MTB/RIF Ultra incluye reactivos para la detección de MTB y resistencia a RIF, así como un control de procesamiento de muestras (sample processing control, SPC) para controlar el procesamiento adecuado de las bacterias diana y monitorizar la presencia de inhibidores en la reacción PCR y posterior detección del pico de fusión. El control de comprobación de la sonda (probe check control, PCC) comprueba la rehidratación de los reactivos, el llenado del tubo de PCR en el cartucho, la integridad de las sondas y la estabilidad del fluorocromo.

Los cebadores del ensayo Xpert MTB/RIF Ultra amplifican una parte del gen *rpoB* que contiene la región «central» de 81 pares de bases y partes de las secuencias diana de los elementos de inserción IS1081 y IS6110 multicopia. El análisis de fusión con cuatro sondas de *rpoB* es capaz de distinguir entre la secuencia natural conservada y las mutaciones de la región central que están asociadas a resistencia a RIF. Las dos sondas de elementos de inserción refuerzan la detección del complejo *Mycobacterium tuberculosis* gracias a las secuencias diana de los elementos de inserción multicopia en la mayoría de las cepas TB.

D. Reactivos e instrumentos

D.1 Materiales suministrados



Los kits del ensayo Xpert MTB/RIF Ultra contienen reactivos suficientes para procesar 10 muestras o 50 muestras. Los kits contienen lo siguiente:

Cartuchos del ensayo Xpert MTB/RIF Ultra con tubos de reacción integrados	10 por kit	50 por kit
• Microesfera 1 y microesfera 2 (liofilizadas)	2 de cada por cartucho	2 de cada por cartucho
• Microesfera 3 (liofilizada)	1 de cada por cartucho	1 de cada por cartucho
• Reactivo 1	4 ml por cartucho	4 ml por cartucho
• Reactivo 2	4 ml por cartucho	4 ml por cartucho
Frascos de reactivo para muestras	10	50
• Reactivo para muestras	8 ml por frasco	8 ml por frasco
Pipetas de transferencia desechables	12 por kit	60 por kit
CD	1	1
• Archivos de definición del ensayo (ADF)		
• Instrucciones para importar el ADF en el software		
• Prospecto		

Nota El reactivo para muestras presenta un rango de colores de incoloro a ámbar, pasando por amarillo. El color puede intensificarse con el tiempo, pero no afecta al rendimiento.

Nota Las fichas de datos de seguridad (SDS, Safety Data Sheets) están disponibles en la ficha de SUPPORT (Asistencia) de www.cepheid.com o www.cepheidinternational.com.

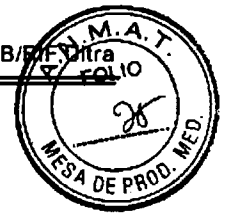
Nota La albúmina sérica bovina (BSA) del interior de las microesferas de este producto se obtuvo y se fabricó exclusivamente a partir de plasma bovino originario de Estados Unidos. Los animales no fueron alimentados con proteínas de rumiantes ni con otras proteínas animales; los animales superaron las pruebas ante y post mortem. Durante el procesamiento, no hubo mezcla del material con otros materiales de origen animal.

Nota Las pipetas de transferencia tienen una sola marca que representa el volumen mínimo de muestra tratada que se necesita transferir al cartucho. Úselas solamente para este fin. El laboratorio deberá suministrar todas las demás pipetas.

CAPLOS E. G. SCARBETT
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 1458

Xpert® MTB/RIF Ultra
301-59875, Rev. D Mayo de 2017

ROCHEM BILBAO ARGENTINA S.A.
IF-2019-4750376-APN#ANMAT
D.N. 25.097.311
Apoderado



D.2 Conservación y manipulación



- Conserve los cartuchos del ensayo Xpert MTB/RIF Ultra a una temperatura entre 2 °C y 28 °C.
- No abra la tapa del cartucho hasta el momento de realizar la prueba.



- No utilice los reactivos ni los cartuchos después de la fecha de caducidad indicada.

E. Materiales requeridos pero no suministrados

- GeneXpert Dx System o sistemas GeneXpert Infinity (el número de catálogo varía según la configuración): Instrumento GeneXpert, ordenador, lector de códigos de barras y manual del operador
 - Para el GeneXpert Dx System: Software versión 4.7b o superior
 - Para el sistema GeneXpert Infinity: Software versión 6.4b o superior
- Impresora: Si se requiere una impresora, póngase en contacto con el representante de ventas de Cepheid para organizar la compra de una impresora recomendada.
- Recipientes a prueba de filtraciones, estériles, con tapa de rosca, para recogida de muestras
- Guantes desechables
- Etiquetas o rotulador de etiquetas indeleble
- Pipetas estériles para procesamiento de muestras

F. Advertencias, precauciones y peligros químicos

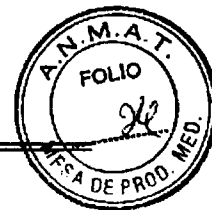
F.1 Advertencias y precauciones



- Trate todas las muestras biológicas, incluidos los cartuchos usados, como posibles agentes transmisores de infecciones. Con frecuencia es imposible saber qué muestras podrían ser infecciosas, por lo que todas las muestras biológicas deben tratarse tomando las precauciones habituales. Las directrices para la manipulación de las muestras están disponibles en los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (Centers for Disease Control and Prevention)⁷ y el Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (Clinical and Laboratory Standards Institute)⁸ de Estados Unidos.
- Utilice guantes protectores desechables, bata de laboratorio y protección ocular cuando manipule las muestras y los reactivos. Lávese las manos concienzudamente tras manipular las muestras y los reactivos de la prueba.
- Siga los procedimientos de seguridad de su centro para trabajar con productos químicos y manipular muestras biológicas.
- No sustituya los reactivos del ensayo Xpert MTB/RIF por otros reactivos.
- No abra la tapa del cartucho del ensayo Xpert MTB/RIF Ultra, salvo para añadir la muestra tratada.
- No utilice cartuchos que se hayan caído después de extraerlos del kit.
- No utilice cartuchos que se hayan caído o agitado, o cuyo contenido se haya derramado, después de añadir la muestra tratada. Si el cartucho se agita o se deja caer después de abrir la tapa, es posible que se obtengan resultados falsos o indeterminados.
- No coloque la etiqueta de ID de la muestra en la tapa del cartucho ni sobre la etiqueta del código de barras.
- No utilice cartuchos que parezcan mojados o que tengan el precinto roto.
- No utilice cartuchos con tubos de reacción dañados.
- Si se procesa más de una muestra a la vez, abra solo un cartucho; añada la muestra tratada con el reactivo de la muestra y cierre la tapa del cartucho antes de procesar la siguiente muestra. Cámbiese los guantes entre una muestra y la siguiente.
- Cada cartucho del ensayo Xpert MTB/RIF Ultra se utiliza para procesar una sola prueba. No reutilice los cartuchos procesados.
- Para evitar la contaminación de las muestras o los reactivos, deben seguirse las buenas prácticas de laboratorio y cambiarse los guantes entre las manipulaciones de muestras de pacientes. Limpie periódicamente la superficie y las zonas de trabajo con lejía al 10 % y, a continuación, vuelva a limpiar la superficie con alcohol etílico o isopropílico al 70 % antes y después de procesar muestras.
- Consulte los requisitos de eliminación de residuos médicos y peligrosos de su país o región. Si las normativas no proporcionan indicaciones claras sobre la eliminación adecuada de muestras o cartuchos usados, estos deben tratarse como posibles agentes transmisores de infecciones. Elimine los cartuchos usados como residuos químicos sanitarios peligrosos en recipientes para residuos resistentes según las pautas de la OMS (Organización Mundial de la Salud) sobre manipulación y eliminación de residuos médicos.

CARLOS E. G. CORRETT
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 11178


IF-2019-4750300-2019-01-ANMAT
FERNANDO MATEO MENDOZA
D.N. 25.097.911
Apoderado



F.2 Peligros químicos^{9,10}



Reactivo para muestras:

- Pictograma de peligro CLP: 
- Palabra de advertencia: PELIGRO
- Clase de peligro: Líquidos inflamables 3, corrosión cutánea 1A
- Contiene alcohol isopropílico
 - Declaración de peligro: H226: Líquidos y vapores inflamables
- Contiene hidróxido de sodio
 - Declaración de peligro: H314: Provoca quemaduras graves en la piel y lesiones oculares graves
- Declaraciones de precaución
 - P210: Mantener alejado de fuentes de calor, chispas, llama abierta o superficies calientes. No fumar.
 - P233: Mantener el recipiente herméticamente cerrado.
 - P260: No respirar la niebla/los vapores/el aerosol.
 - P264: Lavarse concienzudamente tras la manipulación.
 - P280: Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección.
 - P370+P378: En caso de incendio: Utilizar los medios adecuados para apagarlo.
 - P304+P340: EN CASO DE INHALACIÓN: Transportar a la víctima al exterior y mantenerla en reposo en una posición confortable para respirar.
 - P310: Llamar inmediatamente a un CENTRO DE INFORMACION TOXICOLOGICA o a un médico.
 - P303+P361+P353: EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL (o el pelo): Quitarse inmediatamente las prendas contaminadas. Aclararse la piel con agua o ducharse.
 - P363: Lavar las prendas contaminadas antes de volver a usarlas.
 - P305+P351+P338: EN CASO DE CONTACTO CON LOS OJOS: Aclarar cuidadosamente con agua durante varios minutos. Quitar las lentes de contacto, si lleva y resulta fácil. Seguir aclarando.
 - P301+P330+P331: EN CASO DE INGESTIÓN: Enjuagarse la boca. NO provoque el vómito.
 - P501: Eliminar el contenido/el recipiente en conformidad con los reglamentos locales, regionales, nacionales e internacionales.

G. Recogida y transporte de muestras



Siga el protocolo de su centro para la recogida de muestras.

Recogida, transporte y conservación de muestras

Recogida

Recoja el esputo o el esputo inducido por aerosol siguiendo los procedimientos habituales del centro. Analice el sedimento de esputo sin procesar o de esputo concentrado descontaminado. Consulte la Tabla 1 para determinar el volumen adecuado de la muestra.

Tabla 1. Volumen de muestra requerido

Tipo de muestra	Volumen mínimo para una prueba	Volumen máximo de la muestra	Relación muestra-reactivo para muestras
Sedimento de esputo	0,5 ml	2,5 ml	1:3 ^a
Esputo sin procesar	1 ml	4,0 ml	1:2

a. La relación muestra-reactivo para muestras 1:2 debería utilizarse con un volumen de la muestra de 0,7 ml o superior para una prueba.

CARLOS E. G. SUBRETT
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 11178

ROSELY RIVERA ASSENTIN
FERNANDA MATA MENDOZA
D.N. 25097.011
Apoderado



Conservación y transporte



Sedimento de esputo: conserve el sedimento resuspendido a una temperatura entre 2 °C y 8 °C durante un máximo de siete días.

Esputo sin procesar: siempre que sea posible, transporte y conserve el esputo a una temperatura entre 2 °C y 8 °C antes de procesarlo. En caso necesario, las muestras de esputo sin procesar pueden conservarse hasta tres días a una temperatura máxima de 35 °C y luego a una temperatura entre 2 °C y 8 °C durante siete días más.

H. Procedimiento del ensayo

H.1 Procedimiento para sedimentos de esputo concentrado descontaminado

Nota Rechace las muestras con partículas de alimentos u otras partículas sólidas evidentes.

Requisitos de volumen: los sedimentos de esputo preparados según el método de Kent y Kubica¹¹ y resuspendidos en tampón de fosfato/H₂O 67 mM, pueden analizarse mediante el ensayo Xpert MTB/RIF Ultra. Después de la resuspensión, conserve al menos 0,5 ml del sedimento resuspendido para el ensayo Xpert MTB/RIF Ultra. Para todos los volúmenes inferiores a 0,7 ml, realice los pasos 1 a 6. Estos pasos requieren añadir 3 partes de reactivo para muestras a 1 parte de sedimento para generar el volumen adecuado (~2 ml) para el rendimiento óptimo del ensayo.

Si el volumen de la muestra es igual o superior a 0,7 ml, habrá que añadir 2 partes de reactivo para muestras a 1 parte de sedimento para generar el volumen adecuado para la prueba. En este ejemplo se añadió 1,4 ml de reactivo para muestras a 0,7 ml de sedimento. Estos volúmenes equivalen a una relación de 2 partes de reactivo para muestras a 1 parte de sedimento.

1. Deje que el cartucho alcance la temperatura ambiente. Etiquete cada cartucho del Xpert MTB/RIF Ultra con la identificación de la muestra. Consulte Figura 1.



Figura 1. Escriba en el lado del cartucho

Nota Escriba en el lado del cartucho o pegue una etiqueta de identificación. No ponga la etiqueta en la tapa del cartucho ni sobre el código de barras 2D del cartucho.

2. Mezcle el sedimento en un mezclador vórtex o use una pipeta para aspirar y expulsar el material el número suficiente de veces para garantizar que todos los organismos estén en suspensión.
3. Con una pipeta de transferencia, transfiera 0,5 ml del gránulo resuspendido total a un tubo cónico con tapón de rosca para el ensayo Xpert MTB/RIF Ultra.



Nota Almacene los sedimentos resuspendidos a una temperatura entre 2 °C y 8 °C, si no se procesan inmediatamente. No realice la prueba Xpert MTB/RIF Ultra en un sedimento resuspendido que haya estado refrigerado >7 días.



4. Con una pipeta de transferencia, transfiera 1,5 ml de reactivo para muestras del ensayo Xpert MTB/RIF Ultra a los sedimento resuspendido. Apriete la tapa bien.
5. Agite enérgicamente 10 a 20 veces o utilice un mezclador vórtex durante 10 segundos como mínimo.

Nota Cada movimiento adelante y atrás se cuenta como una vez.

6. Incube durante 10 minutos a temperatura ambiente y luego agite la muestra enérgicamente 10 a 20 veces o utilice un mezclador vórtex durante 10 segundos como mínimo.
7. Incube la muestra a temperatura ambiente durante 5 minutos más.

H.2 Procedimiento para el esputo sin procesar

Requisito de volumen: ≥ 1 ml de esputo sin procesar.

1. Deje que el cartucho alcance la temperatura ambiente. Etiquete cada cartucho del Xpert MTB/RIF Ultra con la identificación de la muestra. Consulte Figura 1.

Nota Escriba en el lado del cartucho o pegue una etiqueta de identificación. No ponga la etiqueta en la tapa del cartucho ni sobre el código de barras 2D del cartucho.

2. Después de recibir la muestra en un recipiente a prueba de filtraciones para recogida de esputos, abra con cuidado la tapa del recipiente para recogida de esputos y examine el contenido para asegurar que no haya partículas de alimentos u otras partículas sólidas. Consulte la Figura 2.

Nota Rechace las muestras con partículas de alimentos u otras partículas sólidas evidentes.

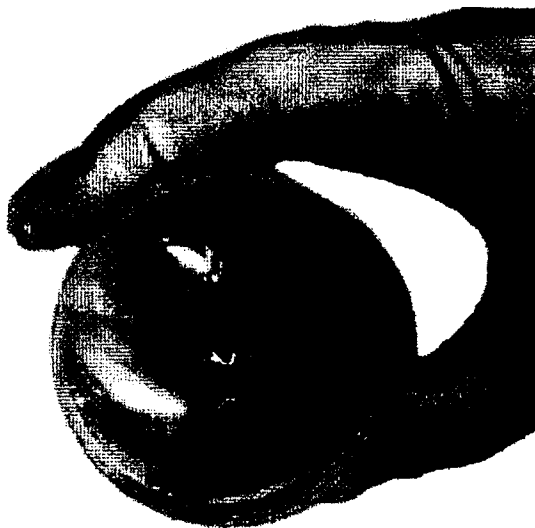


Figura 2. Recipiente de la muestra abierto

3. Vierta aproximadamente 2 veces el volumen del reactivo para muestras en el esputo (dilución 2:1, reactivo:esputo). Consulte la Figura 3.



Ejemplo 1
8 ml de reactivo para
muestras:
4 ml de esputo



Línea de
3 ml

Ejemplo 2
2 ml de reactivo de la
muestra: 1 ml de esputo

Nota: Deseche el reactivo
para muestras sobrante y
el frasco en un recipiente
para residuos químicos.

Figura 3. Ejemplos de diluciones 2:1

- Tape y cierre bien. Agite enérgicamente 10 a 20 veces o utilice un mezclador vórtex durante 10 segundos como mínimo.

Nota Cada movimiento adelante y atrás se cuenta como una vez.

- Incube la muestra a temperatura ambiente durante 10 minutos.
- Agite la muestra enérgicamente 10 a 20 veces o utilice un mezclador vórtex durante 10 segundos como mínimo. Incube la muestra a temperatura ambiente durante 5 minutos más.

Nota Asegúrese de que la muestra esté totalmente licuada. Si la muestra no está licuada, repita el paso 6.

H.3 Preparación del cartucho

Si está utilizando un instrumento GeneXpert Dx, inicie la prueba tan pronto como sea posible en las cuatro horas siguientes a la adición de la muestra tratada con el reactivo para muestras al cartucho. Una vez añadida la muestra al cartucho, este debe permanecer a temperatura ambiente antes de iniciar la prueba en las cuatro horas siguientes. Si está utilizando un sistema GeneXpert Infinity, asegúrese de iniciar la prueba y poner el cartucho en la cinta transportadora en los 30 minutos siguientes a la adición de la muestra tratada con el reactivo para muestras al cartucho. El software Xpertise lleva un seguimiento de la vida útil restante, para que las pruebas se procesen antes de que transcurra el tiempo de caducidad de cuatro horas en el instrumento.

Nota

- Abra la tapa del cartucho y luego abra el recipiente de la muestra.
- Con la pipeta de transferencia suministrada, aspire la muestra licuada hasta justo por encima de la línea de la pipeta. Consulte la Figura 4. No siga procesando la muestra si el volumen es insuficiente.

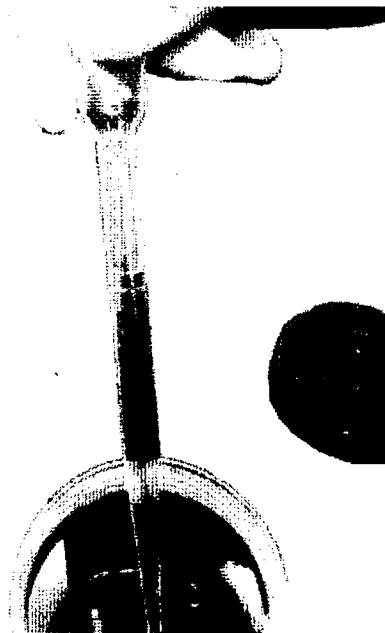


Figura 4. Aspiración hasta la línea de la pipeta

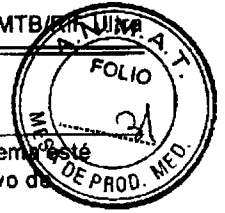
3. Transfiera la muestra a la cámara de muestras del cartucho del Xpert MTB/RIF Ultra. Dispense la muestra lentamente para reducir al mínimo el riesgo de formación de aerosoles. Consulte la Figura 5.



Figura 5. Dispensación de la muestra licuada descontaminada al interior de la cámara de muestras del cartucho

4. C

4. Cierre firmemente la tapa del cartucho. La muestra licuada restante puede conservarse hasta 4 horas a una temperatura entre 2 °C y 8 °C por si se necesita repetir la prueba.



H.4 Inicio de la prueba

Importante Si está utilizando un GeneXpert Dx System, antes de iniciar la prueba, asegúrese de que el sistema esté ejecutando el software GeneXpert Dx versión 4.7b o posterior y que se haya importado el archivo de definición del ensayo Xpert MTB/RIF Ultra al software.

Importante Si está utilizando un sistema GeneXpert Infinity, antes de iniciar la prueba, asegúrese de que el sistema esté ejecutando el software Xpertise versión 6.4b o posterior y que se haya importado el archivo de definición del ensayo Xpert MTB/RIF Ultra al software.

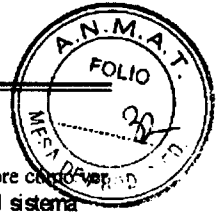
Este apartado describe los pasos básicos para realizar la prueba. Para ver instrucciones detalladas, consulte el Manual del operador del GeneXpert Dx System o el Manual del operador del sistema GeneXpert Infinity, según el modelo que se esté utilizando.

Nota Los pasos que debe seguir pueden ser diferentes si el administrador del sistema cambió el flujo de trabajo predeterminado del sistema.

1. Encienda el instrumento GeneXpert:
 - Si está utilizando el instrumento GeneXpert Dx, encienda primero el instrumento y, a continuación, encienda el ordenador. El software GeneXpert se iniciará automáticamente.
 - Si está utilizando el instrumento GeneXpert Infinity, ponga en marcha el instrumento. En el escritorio de Windows®, haga doble clic en el icono de acceso directo al software Xpertise.
2. Inicie sesión en el software del sistema del instrumento GeneXpert con su nombre de usuario y su contraseña.
3. En la ventana del GeneXpert System, haga clic en **Crear prueba (Create Test)** (GeneXpert Dx) o en **Solicitudes (Orders)** y **Solicitar prueba (Order Test)** (Infinity).
4. Escanee o escriba la Id. paciente (Patient ID). Si la escribe, asegúrese de hacerlo correctamente. La Id. paciente (Patient ID) se asocia a los resultados de la prueba, y se muestra en la ventana **Ver resultados (View Results)** y en todos los informes.
5. Escanee o escriba la Id. muestra (Sample ID). Si escribe la Id. muestra (Sample ID), asegúrese de escribirla correctamente. La Id. muestra (Sample ID) se asocia a los resultados de la prueba, y se muestra en la ventana **Ver resultados (View Results)** y en todos los informes.
6. Escanee el código de barras del cartucho Xpert MTB/RIF Ultra. El software utiliza la información del código de barras para rellenar automáticamente los cuadros de los campos siguientes: Seleccionar ensayo (Select Assay), Id. del lote (Reagent Lot ID), N° de serie del cartucho (Cartridge S/N) y Fecha de caducidad (Expiration Date).
7. Haga clic en **Iniciar prueba (Start Test)** (GeneXpert Dx) o en **Enviar (Submit)** (Infinity). En el cuadro de diálogo que aparece, introduzca su contraseña, si es necesario.
8. En el sistema GeneXpert Infinity, coloque el cartucho en la cinta transportadora. El cartucho se cargará automáticamente, se realizará la prueba y el cartucho usado se colocará en el recipiente de residuos.

Para el instrumento GeneXpert Dx:

- A. Abra la puerta del módulo del instrumento que tiene la luz verde intermitente y cargue el cartucho.
- B. Cierre la puerta. La prueba se inicia y la luz verde deja de parpadear. Una vez finalizada la prueba, la luz se apaga.
- C. Espere hasta que el sistema desbloquee la puerta del módulo antes de abrirla. A continuación, extraiga el cartucho.
- D. Los cartuchos usados deben eliminarse en los recipientes de residuos de muestras adecuados de acuerdo con las prácticas habituales de su centro.



H.5 Visualización e impresión de los resultados

Este apartado describe los pasos básicos para ver e imprimir los resultados. Para obtener instrucciones detalladas sobre cómo ver e imprimir los resultados, consulte el Manual del operador del GeneXpert Dx System o el Manual del operador del sistema GeneXpert Infinity, dependiendo del modelo que esté utilizando.

Nota Si los resultados se notifican mediante un LIS, confirme que los resultados del LIS coinciden con los resultados del sistema para el campo Id. paciente (Patient ID); si no coinciden, notifique solamente los resultados del sistema.

1. Haga clic en el icono **Ver resultados (View Results)** para ver los resultados.
2. Una vez finalizada la prueba, haga clic en el botón **Informe (Report)** de la ventana Ver resultados (View Results) para ver o generar un archivo de informe en formato PDF.

I. Control de calidad

CONTROL

Cada prueba incluye un control de procesamiento de muestras (SPC) y un control de comprobación de la sonda (PCC).

SPC: confirma que la muestra se procesó correctamente. El SPC contiene esporas no infecciosas en forma de una torta de esporas secas que se incluye en cada cartucho para verificar el procesamiento adecuado del MTB. El SPC confirma que se ha producido la lisis de MTB si los microorganismos están presentes y verifica que el procesamiento de la muestra es adecuado. Además, este control detecta la inhibición asociada a la muestra del ensayo de PCR en tiempo real.

El SPC debe ser positivo en una muestra negativa, y puede ser negativo o positivo en una muestra positiva. El SPC se considera superado si cumple los criterios de aceptación validados. El resultado de la prueba será «No válido (Invalid)» si el SPC no se detecta en una prueba negativa.

PCC: antes de iniciar la reacción PCR, el GeneXpert System mide la señal de fluorescencia de las sondas para comprobar la rehidratación de las microesferas, el llenado del tubo de reacción, la integridad de las sondas y la estabilidad del fluorocromo. La comprobación de la sonda se considera superada si cumple los criterios de aceptación asignados.

J. Interpretación de los resultados

El sistema del instrumento GeneXpert genera los resultados a partir de las señales fluorescentes medidas y los algoritmos de cálculo incorporados. Los resultados pueden verse en la ventana **Ver resultados (View Results)**. Consulte la Figura 6, la Figura 7 y la Figura 8 para ver ejemplos específicos, y consulte la Tabla 2 para la lista de todos los resultados posibles.

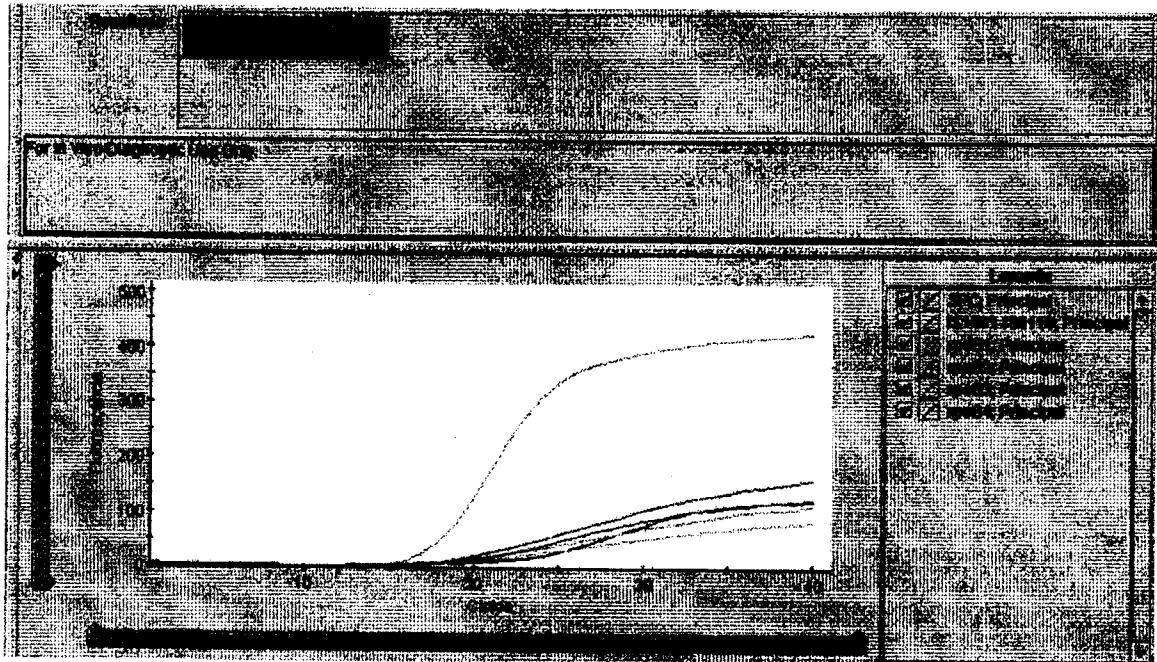


Figura 6. MTB DETECTADO MEDIO; Resistencia a RIF DETECTADA
(Vista de usuario con detalle del GeneXpert Dx)

CARLOS E. G. SCRETTI
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.109

ROCHEM BICENTRO ASCENTRA S.A.
IF-2019-475037-Percepción de Ingresos N° ANMAT
D.N.N. 25.07.2011
Apoderado

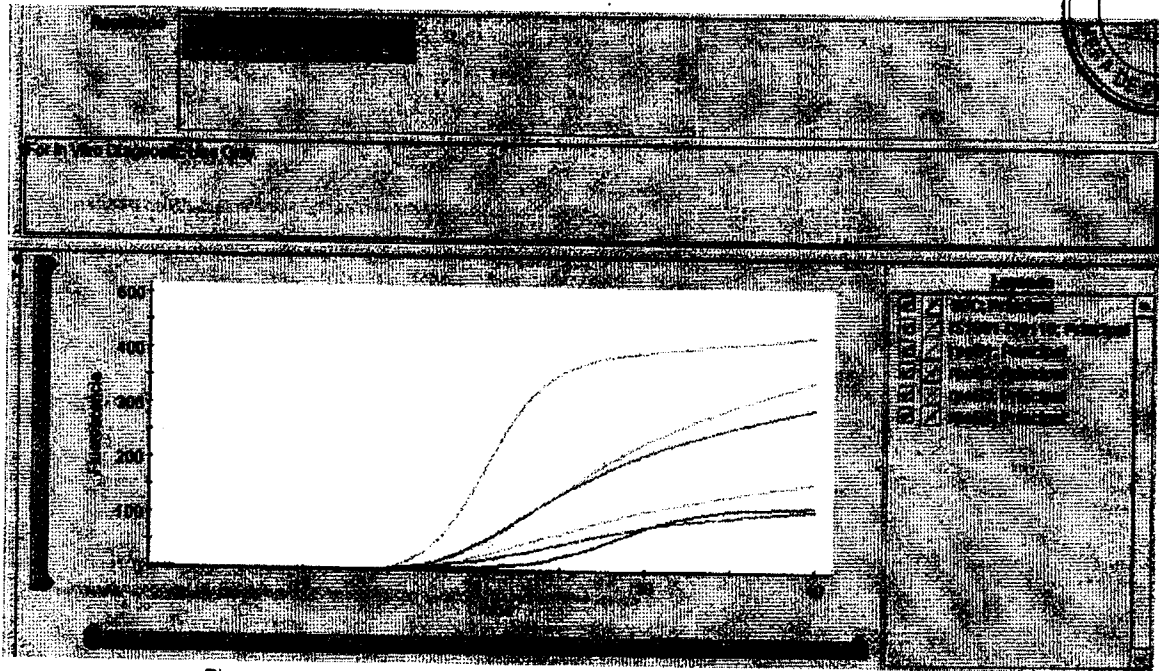
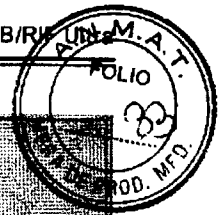


Figura 7. MTB DETECTADO MEDIO; Resistencia a RIF NO DETECTADA (Vista de usuario con detalle del GeneXpert Dx)

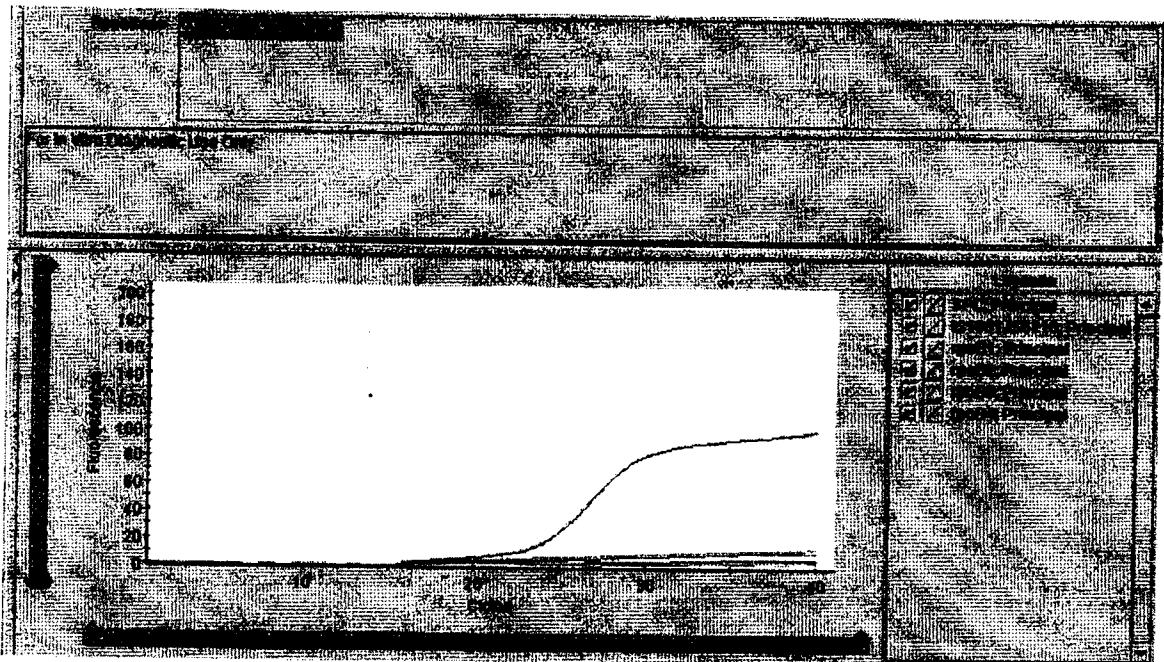


Figura 8. MTB NO DETECTADO (Vista de usuario con detalle del GeneXpert Dx)

CARLOS E. CORRETT
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 11758

ROCHEM BIOLAB ARGENTINA S.A.
Fernando Merlino M. 11758
D.N. 25.177.001
Rocderes 3

IF-2019-47503576-APN-DNPM#ANMAT

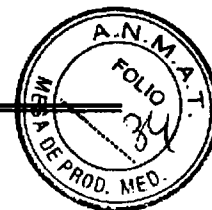


Tabla 2. Resultados e interpretación del ensayo Xpert MTB/RIF Ultra

Resultado	Interpretación
MTB DETECTADO ALTO; Resistencia a RIF DETECTADA (MTB DETECTED HIGH; RIF Resistance DETECTED)	La muestra contiene la secuencia diana de MTB: <ul style="list-style-type: none"> • Se ha detectado una mutación en la secuencia diana del gen rpoB. • SPC: NA (no aplicable). No se requiere una señal SPC porque la amplificación de MTB puede competir con este control. • Comprobación de la sonda: SUPERADO (PASS). Todos los resultados de la comprobación de la sonda son aceptables.
MTB DETECTADO MEDIO; Resistencia a RIF DETECTADA (MTB DETECTED MEDIUM; RIF Resistance DETECTED)	
MTB DETECTADO BAJO; Resistencia a RIF DETECTADA (MTB DETECTED LOW; RIF Resistance DETECTED)	
MTB DETECTADO MUY BAJO; Resistencia a RIF DETECTADA (MTB DETECTED VERY LOW; RIF Resistance DETECTED)	
MTB DETECTADO ALTO; Resistencia a RIF NO DETECTADA (MTB DETECTED HIGH; RIF Resistance NOT DETECTED)	La muestra contiene la secuencia diana de MTB: <ul style="list-style-type: none"> • No se ha detectado ninguna mutación en la secuencia diana del gen rpoB. • SPC: NA (no aplicable). No se requiere una señal SPC porque la amplificación de MTB puede competir con este control. • Comprobación de la sonda: SUPERADO (PASS). Todos los resultados de la comprobación de la sonda son aceptables.
MTB DETECTADO MEDIO; Resistencia a RIF NO DETECTADA (MTB DETECTED MEDIUM; RIF Resistance NOT DETECTED)	
MTB DETECTADO BAJO; Resistencia a RIF NO DETECTADA (MTB DETECTED LOW; RIF Resistance NOT DETECTED)	
MTB DETECTADO MUY BAJO; Resistencia a RIF NO DETECTADA (MTB DETECTED VERY LOW; RIF Resistance NOT DETECTED)	

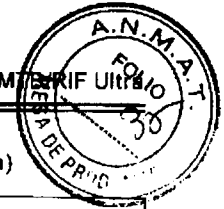


Tabla 2. Resultados e interpretación del ensayo Xpert MTB/RIF Ultra (continuación)

Resultado	Interpretación
MTB DETECTADO ALTO; Resistencia a RIF INDETERMINADA (MTB DETECTED HIGH; RIF Resistance INDETERMINATE)	La muestra contiene la secuencia diana de MTB: <ul style="list-style-type: none"> No se pudo determinar la resistencia a RIF debido a picos de fusión no válidos. SPC: NA (no aplicable). No se requiere una señal SPC porque la amplificación de MTB puede competir con este control. Comprobación de la sonda: SUPERADO (PASS). Todos los resultados de la comprobación de la sonda son aceptables.
MTB DETECTADO MEDIO; Resistencia a RIF INDETERMINADA (MTB DETECTED MEDIUM; RIF Resistance INDETERMINATE)	
MTB DETECTADO BAJO; Resistencia a RIF INDETERMINADA (MTB DETECTED LOW; RIF Resistance INDETERMINATE)	
MTB DETECTADO MUY BAJO; Resistencia a RIF INDETERMINADA (MTB DETECTED VERY LOW; RIF Resistance INDETERMINATE)	
Traza MTB DETECTADA; Resistencia a RIF INDETERMINADA (MTB Trace DETECTED; RIF Resistance INDETERMINATE)	La muestra contiene la secuencia diana de MTB: <ul style="list-style-type: none"> No se puede determinar la resistencia a RIF debido a una detección insuficiente de la señal. SPC: NA (no aplicable). No se requiere una señal SPC porque la amplificación de MTB puede competir con este control. Comprobación de la sonda: SUPERADO. Todos los resultados de la comprobación de la sonda son aceptables.
MTB NO DETECTADO (MTB NOT DETECTED)	No se ha detectado la secuencia diana de MTB en la muestra: <ul style="list-style-type: none"> SPC: SUPERADO. El SPC cumplió los criterios de aceptación. Comprobación de la sonda: SUPERADO. Todos los resultados de la comprobación de la sonda son aceptables.
NO VÁLIDO (INVALID)	No puede determinarse la presencia o ausencia de MTB. El SPC no satisface los criterios de aceptación, la muestra no se procesó correctamente o la PCR se ha inhibido. Repita la prueba. Consulte el apartado Procedimiento de repetición de la prueba de este documento. <ul style="list-style-type: none"> MTB NO VÁLIDO: No puede determinarse la presencia o ausencia de ADN del MTB. SPC: INCORRECTO. El resultado de la diana de MTB es negativo, y el Ct del SPC no está dentro de un intervalo válido. Comprobación de la sonda: SUPERADO. Todos los resultados de la comprobación de la sonda son aceptables.



Tabla 2. Resultados e interpretación del ensayo Xpert MTB/RIF Ultra (continuación)

Resultado	Interpretación
ERROR	<p>No puede determinarse la presencia o ausencia de MTB. Repita la prueba. Consulte el apartado Procedimiento de repetición de la prueba de este documento.</p> <ul style="list-style-type: none"> • MTB: SIN RESULTADO • SPC: SIN RESULTADO • Comprobación de la sonda: INCORRECTO. Todos o uno de los resultados de la comprobación de la sonda no superaron la prueba. <p>Nota: Si la comprobación de la sonda se superó, el error se debe a un fallo en los componentes del sistema.</p>
SIN RESULTADO (NO RESULT)	<p>No puede determinarse la presencia o ausencia de MTB. Repita la prueba. Consulte el apartado Procedimiento de repetición de la prueba de este documento. SIN RESULTADO (NO RESULT) indica que no se han recogido suficientes datos. Por ejemplo, si el operador detuvo una prueba en curso.</p> <ul style="list-style-type: none"> • MTB: SIN RESULTADO • SPC: SIN RESULTADO • Comprobación de la sonda: NA (no aplicable)

Tabla 3. Ensayo Xpert MTB/RIF Ultra: Todos los resultados posibles

Resultados de TB	Resultados de RIF
	Resistencia a RIF INDETERMINADA (RIF Resistance INDETERMINATE)
	Resistencia a RIF INDETERMINADA (RIF Resistance INDETERMINATE)
	Resistencia a RIF INDETERMINADA (RIF Resistance INDETERMINATE)
	Resistencia a RIF INDETERMINADA (RIF Resistance INDETERMINATE)
	Resistencia a RIF INDETERMINADA (RIF Resistance INDETERMINATE)

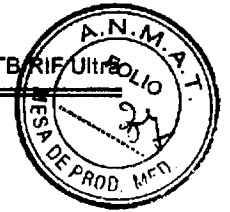


Tabla 3. Ensayo Xpert MTB/RIF Ultra: Todos los resultados posibles (continuación)

Resultados de TB	Resultados de RIF
NO VALIDO (INVALID)	
SIN RESULTADO (NO RESULT)	

a. Un resultado TRAZA significa que se han detectado niveles bajos de MTB pero no se ha detectado resistencia a RIF. Esto sucede debido a la mayor sensibilidad de la detección de TB usando las dianas IS6110 e IS1081 multicopia en lugar de la detección de resistencia a RIF con el gen *rpoB* de una sola copia. Por lo tanto, no puede determinarse un resultado resistente o sensible a RIF en una muestra de TRAZA. La muestra de TRAZA siempre es de Resistencia a RIF INDETERMINADA (RIF Resistance INDETERMINATE).

J.1 Motivos para repetir el ensayo

Repita la prueba usando un nuevo cartucho si se produce uno de los siguientes resultados.

- Un resultado **NO VALIDO (INVALID)** indica que el control SPC falló. La muestra no se procesó correctamente o la PCR está inhibida.
- Un resultado de **ERROR** indica que el PCC falló y el ensayo se interrumpió posiblemente debido a que el tubo de reacción no se llenó bien, a que se detectó un problema de integridad de la sonda de reactivo, a que se excedieron los límites máximos de presión o a que un módulo del GeneXpert falló.
- **SIN RESULTADO (NO RESULT)** indica que no se han recogido suficientes datos. Por ejemplo, si el operador detuvo una prueba en curso.

J.2 Procedimiento de repetición de la prueba

Si sobra esputo fresco o sedimento reconstituido, utilice siempre reactivo de la muestra nuevo para descontaminar y licuar el esputo o sedimento antes de realizar el ensayo. Consulte el Apartado H., Procedimiento del ensayo o el Apartado H.2, Procedimiento para el esputo sin procesar.

Si sobra suficiente muestra tratada con reactivo para muestras y aún no han pasado 4 horas desde la adición inicial de dicho reactivo a la muestra, puede utilizar la muestra sobrante para preparar y procesar un nuevo cartucho. Al repetir la prueba, utilice siempre un cartucho nuevo e inicie la prueba inmediatamente. Consulte la Apartado H.3, Preparación del cartucho.

K. Limitaciones

Debido a que la detección de MTB depende del número de microorganismos presentes en la muestra, la fiabilidad de los resultados dependerá de la recogida, manipulación y conservación correctas de las muestras. Se pueden obtener resultados de la prueba erróneos como consecuencia de una recogida, manipulación o conservación incorrectas de las muestras, un error técnico, la confusión de las muestras o una concentración insuficiente del material de partida. El estricto cumplimiento de las instrucciones de este prospecto es necesario para evitar resultados erróneos.

Un resultado positivo de la prueba no indica necesariamente la presencia de microorganismos viables. Sin embargo, permite presuponer la presencia de MTB y la resistencia a rifampina.

Las mutaciones o polimorfismos en las regiones de unión de los cebadores o las sondas pueden afectar a la detección de cepas nuevas o desconocidas de MDR-MTB o resistentes a rifampina, y producir un resultado sensible a la rifampina falso.

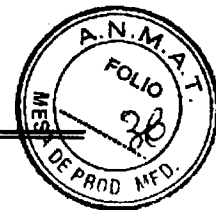
La eficacia diagnóstica del ensayo Xpert MTB/RIF Ultra no se ha evaluado en pacientes menores de 18 años.

El ensayo Xpert MTB/RIF Ultra no proporciona confirmación de la sensibilidad a la rifampicina, ya que es posible que existan mecanismos de resistencia a rifampicina distintos a los detectados por este dispositivo, que podrían asociarse a una falta de respuesta clínica al tratamiento. Deberán plantearse pruebas de sensibilidad a fármacos adicionales en muestras en las que se haya detectado ADN del complejo MTB y mutaciones del gen *rpoB* asociadas a la resistencia a rifampicina mediante el ensayo Xpert MTB/RIF Ultra.

El rendimiento de la prueba Xpert MTB/RIF Ultra depende de la competencia del usuario y del seguimiento correcto de los procedimientos del ensayo. Los errores de procedimiento del ensayo podrían provocar resultados positivos falsos o negativos falsos. Todos los usuarios del dispositivo deben contar con la formación debida en relación con el dispositivo.

CARLOS E. G. GIBERTI
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 11458

15
ROCHEM BIOMED ARGENTINA S.A.
Fernando Matias Mendez
IF-2019-47503576-AP0100001ANMAT
Apoderado



L. Eficacia diagnóstica clínica

Este apartado contiene una lista de las características de eficacia diagnóstica del ensayo Xpert MTB/RIF Ultra.

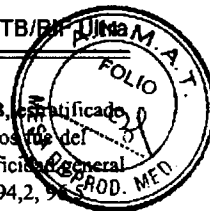
L.1 Diseño del estudio clínico

Se evaluó la eficacia diagnóstica del ensayo Xpert MTB/RIF Ultra para la detección de ADN del complejo MTB y para la detección de mutaciones asociadas a la resistencia RIF en muestras de esputo en comparación con los resultados de cultivo (medios sólidos y líquidos) y pruebas de sensibilidad a fármacos (DST), respectivamente. Este estudio multicéntrico utilizó muestras prospectivas y archivadas de esputo directo (sin procesar) o sedimento concentrado recogidas de sujetos de 18 años o más. Los sujetos incluyeron casos con sospecha de TB pulmonar que no habían recibido tratamiento para la TB o habían recibido menos de 3 días de tratamiento en los 6 meses anteriores al inicio del estudio (casos sospechosos de TB), así como sujetos que habían recibido anteriormente tratamiento para la TB con sospecha de TB resistente a varios fármacos (casos sospechosos de TB MDR). El estudio se realizó en todo el mundo (Bielorrusia, Brasil, China, Georgia, Alemania, India, Italia, Kenia, Perú, Sudáfrica, Uganda, Vietnam y Estados Unidos). La sensibilidad y la especificidad del ensayo Xpert MTB/RIF Ultra para la detección de MTB se evaluaron utilizando datos únicamente de los casos sospechosos de TB; mientras que los datos de los casos sospechosos de MDR TB se combinaron para evaluar el rendimiento de la detección de la resistencia RIF.

Las muestras se obtuvieron de sujetos del estudio, 61 % varones (n=1111), 35 % mujeres (n=648); en el 4 % (n=76) de los sujetos se desconocía el sexo. Los sujetos procedían de diferentes regiones geográficas: 12 % (n=217) eran de Estados Unidos (California, Nueva York y Florida) y 88 % (n=1618) eran de otros países (Bielorrusia, Brasil, China, Georgia, Alemania, India, Italia, Sudáfrica, Kenia, Perú, Vietnam y Uganda). De las 1835 muestras, 1228 se recogieron prospectivamente y 607 procedían de bancos de muestras archivadas congeladas.

L.2 Rendimiento del ensayo Xpert MTB/RIF Ultra frente al cultivo de MTB

Se recogieron hasta tres muestras de esputo de cada sujeto del estudio para utilizarlas en el ensayo clínico. En el caso de las muestras prospectivas, la primera muestra de esputo se analizó mediante el ensayo Xpert MTB/RIF Ultra y las dos segundas muestras se utilizaron para el cultivo TB. En el caso de las muestras archivadas, se dispuso de los resultados del cultivo mediante el método de procedimiento diagnóstico habitual y el ensayo Xpert MTB/RIF Ultra se realizó utilizando la primera muestra con volumen suficiente. Si el resultado del ensayo fue no determinado (esto es, **ERROR, NO VÁLIDO (INVALID)** o **SIN RESULTADO (NO RESULT)**), la muestra se volvió a analizar si había suficiente volumen. En general, el 1,0 % de las muestras analizadas de sujetos elegibles (19/1854; IC del 95 %: 0,7, 1,6) tuvo resultados no determinados. El estado del frotis de bacilos acidorresistentes (BAAR) para un sujeto se determinó mediante tinción fluorescente de Auramina-O (AO) o tinción de Ziehl-Neelsen (ZN) de la muestra con el correspondiente resultado del ensayo Xpert MTB/RIF Ultra. El estado del cultivo MTB de todos los sujetos se definió en base al resultado del cultivo MTB de todas las muestras recogidas en un período de siete días para ese sujeto.



El rendimiento del ensayo Xpert MTB/RIF Ultra para la detección de MTB en comparación con el cultivo de MTB, estratificado por el estado del frotis BAAR, se muestra en la Tabla 4. La sensibilidad en muestras con frotis positivos y negativos fue del 99,5 % (426/428), IC del 95 %: 98,3, 99,9 y 73,3 % (200/273), IC del 95 %: 67,7, 78,2, respectivamente. La especificidad general del ensayo Xpert MTB/RIF Ultra independientemente del frotis BAAR fue del 95,5 % (1222/1280), IC del 95 %: 94,2, 96,5.

Tabla 4. Rendimiento del ensayo Xpert MTB/RIF Ultra frente al cultivo de MTB

		Frotis/Cultivo				Total
		Positivo		Negativo		
		Frotis BAAR +	Frotis BAAR -	Cultivo general +	Cultivo general -	
Ensayo Xpert MTB/RIF Ultra	MTB DETECTADO (MTB DETECTED)	426	200	630 ^a	58	688
	MTB NO DETECTADO (MTB NOT DETECTED)	2	73	75	1222	1297
	Total	428	273	705	1280	985

Rendimiento en frotis positivos:
Sensibilidad: 99,5 % (426/428), IC del 95 %: 98,3, 99,9

Rendimiento en frotis negativos:
Sensibilidad: 73,3 % (200/273), IC del 95 %: 67,7, 78,2

Rendimiento general:
Sensibilidad: 89,5 % (630/705), IC del 95 %: 86,9, 91,4
Especificidad: 95,5 % (1222/1280), IC del 95 %: 94,2, 96,5

a. No se dispuso de los resultados del frotis para 4 muestras de cultivo positivas.

El rendimiento del ensayo Xpert MTB/RIF Ultra para la detección de MTB en comparación con el cultivo de MTB, estratificado por centros no estadounidenses frente a centros estadounidenses, se muestra en la Tabla 5. Entre las 1985 muestras, había 1768 muestras de centros no estadounidenses y 217 de centros estadounidenses.

Tabla 5. Ensayo Xpert MTB/RIF Ultra frente a cultivo de MTB por centros no estadounidenses frente a centros estadounidenses

	No estadounidenses		Estadounidenses	
	N	Porcentaje (IC del 95 %)	N	Porcentaje (IC del 95 %)
Sensibilidad del frotis positiva	380/382	99,5% (98,1, 99,9)	46/46	100,0% (92,3, 100)
Sensibilidad del frotis negativa	180/245	73,5% (67,6, 78,6)	20/28	71,4% (52,9, 84,7)
Sensibilidad general	564/631 ^a	89,4% (86,7, 91,6)	66/74	89,2% (80,1, 94,4)
Especificidad general	1080/1137	95,0% (93,6, 96,1)	142/143	99,3% (96,1, 99,9)

a. No se dispuso de los resultados del frotis para 4 muestras de cultivo positivas.



L.5 Rendimiento del ensayo Xpert MTB/RIF Ultra frente a las pruebas de farmacosenibilidad a RIF

La farmacosenibilidad (DST) a la rifampicina se determinó analizando aislados de cultivos de MTB positivos mediante método de proporciones de agar con medios Middlebrook o Lowenstein-Jensen, la placa CIM de Mycobacterium tuberculosis Sensititre™ de Thermo Scientific o el ensayo BD BACTEC™ MGIT™ 960 SIRE. El rendimiento del ensayo Xpert MTB/RIF Ultra para la detección de mutaciones asociadas a la resistencia a RIF se determinó en relación con los resultados de DST de los aislados de cultivos de MTB.

El ensayo Xpert MTB/RIF Ultra notifica los resultados de detección de mutaciones asociadas a resistencia a RIF únicamente cuando el dispositivo detecta la secuencia del rpoB del complejo MTB. El rendimiento de la sensibilidad/resistencia a RIF se notifican en la Tabla 8. Las muestras con DST no realizada, MTB NO DETECTADO (MTB NOT DETECTED) y MTB DETECTADO; RESISTENCIA A RIF INDETERMINADA (MTB DETECTED; RIF RESISTANCE INDETERMINATE) se excluyeron del análisis. Sesenta y tres (63) de las 67 muestras con resultados RIF indeterminados fueron TRAZA MTB DETECTADA; RESISTENCIA A RIF INDETERMINADA (MTB DETECTED TRACE; RIF RESISTANCE INDETERMINATE).

Tabla 8. Rendimiento del ensayo Xpert MTB/RIF Ultra frente a la DST

Prueba de farmacosenibilidad				
		Resistencia a RIF	Sensible a RIF	Total
Xpert MTB/RIF Ultra	MTB DETECTADO; Resistencia a RIF DETECTADA (MTB DETECTED; RIF Resistance DETECTED)	128	12 ^a	140
	MTB DETECTADO, Resistencia a RIF NO DETECTADA (MTB DETECTED, RIF Resistance NOT DETECTED)	5 ^b	314	319
	Total	133	326	459
		Sensibilidad: 96,2 % (128/133), IC del 95 %: 91,5, 98,4 Especificidad: 96,3 % (314/326), IC del 95 %: 93,7, 97,9		

- a. Resultados de secuenciación discrepantes: 11 de 12 resistentes a RIF, 1 de 12 no disponible.
b. Resultados de secuenciación discrepantes: 4 de 5 sensibles a RIF, 1 de 5 no disponible.

L.6 Rendimiento del ensayo Xpert MTB/RIF Ultra frente al ensayo Xpert MTB/RIF

Se analizaron 1594 muestras mediante el ensayo Xpert MTB/RIF Ultra y el ensayo Xpert MTB/RIF. El porcentaje de concordancia general entre los ensayos fue 96,5 % [(1538/1594), IC del 95 %: 95,5, 97,3]. Los porcentajes de concordancia positiva y negativa fueron 99,2 % [(491/495), IC del 95 %: 97,9, 99,7] y 95,3 % [(1047/1099), IC del 95 %: 93,8, 96,4], respectivamente.

M. Eficacia diagnóstica analítica

M.1 Sustancias interferentes

Se realizó un estudio en una matriz artificial de esputo para evaluar los efectos de posibles sustancias interferentes con el ensayo Xpert MTB/RIF Ultra. Se evaluó un total de 32 sustancias potencialmente interferentes. Las sustancias endógenas potencialmente interferentes podían incluir, entre otras, sangre, pus (leucocitos), células de las vías respiratorias, mucina, ADN humano y ácido gástrico del estómago. Otras sustancias potencialmente interferentes podrían ser anestésicos, antibióticos, antibacterianos, antituberculosos, antivirales, broncodilatadores, broncodilatadores inhalados, vacunas antigripales intranasales con virus vivo, colutorios germicidas, reactivos para el procesamiento de muestras, medicamentos con *Pneumocystis jirovecii*, medicamentos antialérgicos homeopáticos, corticosteroides nasales, geles nasales, nebulizadores nasales, anestésicos orales, expectorantes orales, tampones neutralizantes y tabaco. Estas sustancias se indican en la Tabla 9 junto con los principios activos y las concentraciones analizadas. Se incluyeron muestras positivas y negativas en este estudio. Las muestras positivas se analizaron cerca del triple del límite de detección analítico usando células de Bacilo de Calmette-Guerin (BCG) en 8 réplicas. Las muestras negativas, constituidas por la sustancia sin la cepa de MTB, se analizaron por sustancia en 8 réplicas para determinar el efecto del control de procesamiento de muestras (SPC) sobre el rendimiento.

No se observó ningún efecto inhibitor con ninguna de las 32 sustancias potencialmente interferentes analizadas (Tabla 9).

Tabla 9. Sustancias interferentes

Sustancia	Descripción/Principio activo	Concentración analizada
Sangre	Sangre (humana)	5 % (v/v)
Colutorio germicida	Gluconato de clorhexidina (0,12 %), solución al 20 %	20 % (v/v)
Reactivos de procesamiento de muestras	Cloruro de cetilpiridinio, 1 % en NaCl al 2 %	0,5 % (v/v) en NaCl al 1 %
Reactivos de procesamiento de muestras	Cloruro de cetilpiridinio, 1 % en NALC al 2 %	0,5 % (v/v) en NaCl al 1 %
Reactivos de procesamiento de muestras	Cloruro de cetilpiridinio, 1 % en NaCl al 2 % más citrato 25 mM	0,5 % (v/v) en NaCl al 1 % más citrato 12,5 mM
Ácido gástrico	Solución de pH 3 a 4 en agua, neutralizada con bicarbonato de sodio	100 % (v/v)
ADN/células humanas	HELA 229	10 ⁸ células/ml
Antimicótico; antibiótico	Suspensión oral de nistatina, 20 %	20 % (v/v)
Leucocitos (humanos)	Matriz de leucocitos/pus (30 % de capa leucocitaria, 30 % de plasma, 40 % de solución salina tamponada con fosfato)	100 % (v/v)
Anestésicos (intubación endotraqueal)	Lidocaína HCl al 4 %	30 % (v/v)
Soluciones nebulizadoras	NaCl al 5 % (p/v)	5 % (p/v)
Mucina	Mucina al 5 % (p/v)	5 % (p/v)
Antibacteriano sistémico	Levofloxacino 25 mg/ml	5 mg/ml
Corticosteroides nasales	Fluticasona 500 mcg/nebulización	5 µg/ml
Broncodilatadores inhalados	Sulfato de albuterol 2,5 mg/3 ml	100 µg/ml

Tabla 9. Sustancias interferentes (continuación)

Sustancia	Descripción/Principio activo	Concentración analizada
Anestésicos orales	Orajel (benzocaina al 20 %)	5 % (p/v)
Antivirales	Acyclovir, IV 50 mg/ml	50 µg/ml
Antibiótico en forma de pomada nasal	Neosporina (bacitracina 400 U, neomicina 3,5 mg, polimixina B 5000 U)	5 % (p/v)
Tabaco	Nicogel (extracto de tabaco al 40 %)	0,5 % (p/v)
Antituberculosos	Estreptomina 1 mg/ml	25 µg/ml
Antituberculosos	Etambutol 1 mg/ml	50 µg/ml
Antituberculosos	Isoniacida 1 mg/ml	50 µg/ml
Expectorantes orales	Guafenesina (400 mg/comprimido)	5 mg/ml
Antituberculosos	Pirazinamida 10 mg/ml	10 µg/ml
Gel nasal (homeopático)	Gel Zicam	50 % (p/v)
Spray nasal	Fenilefrina 0,5 %	1 % (v/v)
Antituberculosos	Rifampicina 1 mg/ml	25 µg/ml
Medicamento antialérgico (homeopático)	Aceite de árbol del té (<5 % cineola, >35 % terpineno-4-01)	0,5 % v/v
Vacuna antigripal intranasal con virus vivo	Vacuna antigripal con virus vivo FluMist	5 % (v/v)
Medicamento para Pneumocystis jiroveci	Pentamidina	300 ng/ml (v/v)
Broncodilatador	Epinefrina (formulación inyectable)	1 mg/ml
Antituberculosos	Amoxicilina	25 µl

M.2 Sensibilidad analítica

Se llevaron a cabo estudios adicionales para determinar el intervalo de confianza del 95 % para el límite de detección (LD) analítico de este ensayo. El límite de detección se define como el número mínimo de unidades formadoras de colonias (UFC) por muestra que puede distinguirse de forma reproducible de las muestras negativas con una confianza del 95 %. El límite de detección analítico se determinó analizando 20 réplicas de distintas concentraciones de células de *M. tuberculosis* (H37Rv) añadidas a muestras clínicas de esputo negativas.

En las condiciones del estudio, los resultados indican que el límite de detección puntual estimado para *M. tuberculosis* es de 11,8 UFC/ml, con un intervalo de confianza del 95 % de 8,6 UFC a 15 UFC. La estimación y los niveles de confianza se determinaron mediante análisis *probit* con datos (número de positivos por número de pruebas en cada nivel) obtenidos a diferentes concentraciones.



M.3 Especificidad analítica (exclusividad)

Se analizaron cultivos de 30 cepas de micobacterias no causantes de tuberculosis (MNT) con el ensayo Xpert MTB/RIF Ultra. Se añadieron tres réplicas de cada aislado al tampón y se analizaron a una concentración de $\geq 10^7$ UFC/ml. Consulte la Tabla 10.

Tabla 10. Cepas MNT analizadas para determinar la especificidad

<i>Mycobacterium avium</i> subesp. <i>avium</i>	<i>Mycobacterium scrofulaceum</i>
<i>Mycobacterium celatum</i>	<i>Mycobacterium simiae</i>
<i>Mycobacterium chelonae</i>	<i>Mycobacterium szulgai</i>
<i>Mycobacterium gordonae</i>	<i>Mycobacterium thermoresistibile</i>
<i>Mycobacterium haemophilum</i>	<i>Mycobacterium triviale</i>
<i>Mycobacterium abscessus</i>	<i>Mycobacterium vaccae</i>
<i>Mycobacterium asiaticum</i>	<i>Mycobacterium xenopi</i>
<i>Mycobacterium flavescens</i>	<i>Mycobacterium smegmatis</i>
<i>Mycobacterium fortuitum</i> subesp.	<i>Mycobacterium interjectum</i>
<i>Mycobacterium gastrii</i>	<i>Mycobacterium peregrinum</i>
<i>Mycobacterium genavense</i>	<i>Mycobacterium mucogenicum</i>
<i>Mycobacterium intracellulare</i>	<i>Mycobacterium goodii</i>
<i>Mycobacterium kansasii</i>	<i>Mycobacterium shimodei</i>
<i>Mycobacterium malmoense</i>	<i>Mycobacterium phlei</i>
<i>Mycobacterium marinum</i>	<i>Mycobacterium terrae</i>

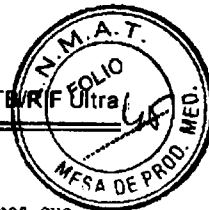
En las condiciones del estudio, todos los aislados de MNT se notificaron como **MTB NO DETECTADO (MTB NOT DETECTED)**. Se incluyeron controles positivos y negativos en el estudio. La especificidad fue del 100 %.

Además, para determinar si las MNT en concentraciones elevadas interferirían con la detección de niveles bajos de TB, seis de las cepas de la Tabla 10 se mezclaron con la cepa TB H37Rv en esputo hasta obtener una concentración final de 10^6 UFC/ml de MNT y 36 UFC/ml de H37Rv.

Las cepas de MNT analizadas para determinar su capacidad para interferir con el TB (H37Rv) detectado incluyeron:

- *M. abscessus*, ATCC 19977
- *M. avium*, aislados clínicos de National Jewish Hospital
- *M. celatum*, aislados clínicos de National Jewish Hospital
- *M. kansasii*, ATCC 12478
- *M. gordonae*, ATCC 14470
- *M. intracellulare*, aislados clínicos de National Jewish Hospital

Las cepas de MNT analizadas no interfirieron en la detección de 36 UFC/ml de *M. tuberculosis*, por tanto, las señales fueron las mismas que cuando se analizó la cepa H37Rv por sí sola.



M.4 Especies/cepas analizadas para determinar la especificidad

Para determinar los falsos positivos en el ensayo Xpert MTB/RIF Ultra, se analizaron los siguientes microorganismos, que incluyen bacterias gramnegativas, bacterias grampositivas, organismos fúngicos y levadura. Se añadieron réplicas de cada aislado al tampón y se analizaron a una concentración de $\geq 10^7$ UFC/ml (cepas de bacterias y hongos) o de $\geq 10^6$ copias/ml (ADN genómico para bacterias y hongos) y de $\geq 10^5$ DICT₅₀/ml (cepas de virus).

Tabla 11. Especies y cepas

Acinetobacter baumannii	Klebsiella pneumoniae	Virus respiratorio sincitial tipo B
Aspergillus fumigatus	Moraxella catarrhalis	Rinovirus
Candida albicans	Neisseria meningitidis	Staphylococcus aureus
Chlamydomydia pneumoniae	Neisseria mucosa	Staphylococcus epidermidis
Citrobacter freundii	Nocardia asteroides	Stenotrophomonas maltophilia
Corynebacterium xerosis	Virus de la parainfluenza tipo 1	Streptococcus agalactiae
Coronavirus	Virus de la parainfluenza tipo 2	Streptococcus mitis
Enterobacter cloacae	Virus de la parainfluenza tipo 3	Streptococcus mutans
Escherichia coli	Pseudomonas aeruginosa	Streptococcus pneumoniae
Haemophilus influenzae	Virus sincitial respiratorio tipo A	Streptococcus pyogenes
Metaneumovirus humano (hMPV) 16 tipo A1		

En las condiciones del estudio, todos los microorganismos analizados se notificaron como MTB NO DETECTADO (MTB NOT DETECTED). Se incluyeron controles positivos y negativos en el estudio. La especificidad fue del 100 %.

M.5 Inclusividad analítica

Se analizaron 37 cepas del complejo MTB integradas por 16 cepas sensibles a rifampina con una región central del gen *rpoB* natural y 21 cepas resistentes a rifampina, con el ensayo Xpert MTB/RIF Ultra. Se analizaron muestras de ADN de un total de 37 cepas de MTB en el GeneXpert, usando un protocolo del Xpert MTB/RIF Ultra modificado para las pruebas de ADN. Los componentes finales de la reacción y las condiciones del ciclo de la PCR no se modificaron respecto a los del protocolo diseñado para las pruebas de muestras de pacientes. Doce de las cepas procedían de la colección de la OMS/TDR y 6, de la colección del laboratorio de Rutgers University. En conjunto, estas cepas representan aislados de 8 países y contenían 21 aislados resistentes a RIF constituidos por mutaciones únicas, dobles y una triple de regiones centrales del gen *rpoB*. Las muestras se analizaron añadiendo 100 μ l de la muestra de ADN a la cámara de lisado del cartucho. Las reacciones negativas usaron tampón como la muestra. El ensayo identificó correctamente las 16 cepas naturales e identificó correctamente la resistencia a rifampina en 18 de las 21 cepas resistentes a rifampina con mutaciones en la región central del gen *rpoB*. Se obtuvieron resultados de rifampina indeterminada para 3 cepas mutantes.



N. Bibliografía

1. WHO report 2008. http://www.who.int/tb/publications/global_report/2008.
2. WHO report 2016. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250441/1/19789241565394-eng.pdf?ua=1>.
3. Anti-tuberculosis resistance in the world: fourth global report. WHO/HTM/TB/2008.394
4. Morris SL, Bai GH, Suffys P, Portillo-Gomez L, Fairchok M, Rouse D. Molecular mechanisms of multidrug resistance in clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis. J Infect Dis. 1995. 171:954-60.
5. Rattan A, Kalia A, Ahmad N. 1998. Multidrug-Resistant Mycobacterium tuberculosis: Molecular Perspectives, Emerging Infectious Diseases, Vol.4 No.2, <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol4no2/rattan.htm>.
6. Francis J. Curry National Tuberculosis Center and California Department of Public Health, 2008: Drug-Resistant Tuberculosis, A Survival Guide for Clinicians, Second Edition.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. 1993. Richmond JY and McKinney RW (eds). HHS Publication number (CDC) 93-8395.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. Document M29 (refer to latest edition).
9. REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on the classification labeling and packaging of substances and mixtures amending and repealing, List of Precautionary Statements, Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC (amending Regulation (EC) No 1907/2007).
10. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazardous Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpart Z).
11. Kent PT, Kubica GP. 1985. Public Health Mycobacteriology—A Guide for Level III Laboratory, Centers of Disease Control, Atlanta, Publication no. PB 86-216546.

CAPLOS E. CORRETT
 DIRECTOR TÉCNICO
 M.N. 13059

Xpert® MTB/RIF Ultra
 301-59875. Rev. D Mayo de 2017
 IF-2019-47508-SEREMI-DINPM-ANMAT
 Fernando Matias Mendonça
 D.N.V. 25.097.811
 Apoderado



O. Oficinas centrales de Cepheid

Sede central corporativa	Sede central europea
Cepheid 904 Caribbean Drive Sunnyvale, CA 94089 EE. UU.	Cepheid Europe SAS Vira Soleih 81470 Maurens-Scopont Francia
Teléfono: +1 408.541.4191	Teléfono: +33 563 825 300
Fax: +1 408.541.4192	Fax: +33 563 825 301
www.cepheid.com	www.cepheidinternational.com

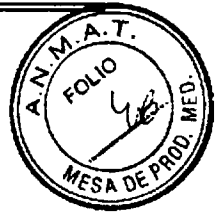
P. Asistencia técnica

Antes de ponerse en contacto con el servicio técnico de Cepheid, reúna la información siguiente:

- Nombre del producto
- Número de lote
- Número de serie del instrumento
- Mensajes de error (si los hubiera)
- Versión de software y, si corresponde, «Service Tag» (número de servicio técnico) del ordenador.

Región	Teléfono	Correo electrónico
EE. UU.	+ 1 888 838 3222	techsupport@cepheid.com
Australia y Nueva Zelanda	+ 1800 107 884 + 0800 001 028	techsupportANZ@cepheid.com
China	+ 86 021 5406 5387	techsupportchina@cepheid.com
Francia	+ 33 563 825 319	support@cepheideurope.com
Alemania	+ 49 69 710 480 480	support@cepheideurope.com
Reino Unido	+ 44 3303 332 533	support@cepheideurope.com
Italia	+ 39 800 902 567	support@cepheideurope.com
Sudáfrica	+ 27 861 22 76 35	support@cepheideurope.com
Otros países europeos, de Oriente Medio y africanos	+ 33 563 825 319 + 971 4 253 3218	support@cepheideurope.com
Japón	+ 0120 95 4886	support@japan.cepheid.com
India	+91 11 48353 010	techsupportindia@cepheid.com
Otros países no indicados	+ 1 408 400 8495	techsupport@cepheid.com

La información de contacto de otras oficinas de Cepheid está disponible en nuestro sitio web www.cepheid.com o www.cepheidinternational.com, en la ficha **ASISTENCIA (SUPPORT)**. Seleccione la opción **Ponerse en contacto con nosotros (Contact Us)**.



Q. Tabla de símbolos

Símbolo	Significado
REF	Número de catálogo
IVD	Producto sanitario para diagnóstico in vitro
	No reutilizar
LOT	Código de lote
	Consultar las instrucciones de uso
	Precaución
	Fabricante
	Contiene una cantidad suficiente para <n> pruebas
CONTROL	Control
	Fecha de caducidad
CE	Marca CE – Conformidad europea
	Límites de temperatura
	Riesgos biológicos
	Líquidos inflamables
	Corrosión cutánea
	Atención



Cepheid AB
 Röntgenvägen 5
 SE-171 54 Solna,
 Suecia



CARLOS E. CORBETT
 DIRECTOR TÉCNICO
 M.N. 11758

IF-2019-47503576-A-01-01-DNP-M#ANMAT
 Fernando Matias Mendonça
 D.N.I. 25.097.811
 Apoderado



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-47503576-APN-DNPM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 20 de Mayo de 2019

Referencia: 1-47-3110-8025-17-2

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 32 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.20 13:49:18 -03'00'

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=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.20 13:49:19 -03'00'

CERTIFICADO DE AUTORIZACIÓN E INSCRIPCIÓN
PRODUCTOS PARA DIAGNOSTICO DE USO IN VITRO

Expediente nº 1-47-3110-8025/17-2

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que de acuerdo con lo solicitado por la firma ROCHEM BIOCARE ARGENTINA S.A., se autoriza la inscripción en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica (RPPTM), de nuevos productos para diagnóstico de uso in vitro con los siguientes datos característicos:

NOMBRE COMERCIAL: XPERT® MTB/RIF ULTRA.

INDICACIÓN DE USO: ENSAYO REALIZADO EN LOS SISTEMAS DEL INSTRUMENTO GeneXpert DE REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA (PCR) EN TIEMPO REAL, ANIDADA Y SEMICUANTITATIVA, PARA LA DETECCIÓN DEL ADN DEL COMPLEJO DE *Mycobacterium Tuberculosis* (MTB) EN MUESTRAS DE ESPUTO SIN PROCESAR O EN SEDIMENTOS CONCENTRADOS PREPARADOS A PARTIR DE ESPUTO INDUCIDO O EXPECTORADO; TAMBIÉN PUEDE DETECTAR LAS MUTACIONES DEL GEN *rpoB* ASOCIADAS A LA RESISTENCIA A RIFAMPICINA.

FORMA DE PRESENTACIÓN: ENVASES POR 10 (Ref.: GXMTB/RIF-ULTRA-10) o 50 [(Ref.: GXMTB/RIF-ULTRA-50)] DETERMINACIONES, CONTENIENDO: 10 o [50] Cartuchos de ensayo, Reactivo para muestras (10 viales x 8 ml) o [50 viales x 8 ml], Pipetas de transferencia (12 unidades) o [60 unidades].

Sedes y Delegaciones

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

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km.10,
COTE.CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fe



PERIODO DE VIDA ÚTIL Y CONDICIONES DE CONSERVACIÓN: DIEZ (10)

meses desde la fecha de elaboración, conservado entre 2 y 28°C.

NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL FABRICANTE: CEPHEID AB. Röntgenvägen 5, SE-171 54 Solna. (SUECIA).

Se extiende el presente Certificado de Autorización e Inscripción del PRODUCTO PARA DIAGNOSTICO USO IN VITRO PM-1667-42.

Expediente Nº 1-47-3110-8025/17-2

Disposición Nº



Dr. Waldo Beloso
Subadministrador Nacional
ANMAT

15538 11 JUL. 2019