



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: 1-0047-3110-001503-23-4

VISTO el Expediente N° 1-0047-3110-001503-23-4 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y:

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones BIOMERIEUX ARGENTINA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro Productores y Productos de Tecnología Médica (RPPTM) de esta Administración Nacional, de un nuevo/s Producto/s Médico/s para diagnóstico in vitro, 424316 ETEST® Amphotericin B (AP) (0.002-32 g/mL).

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

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

Que el Instituto 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 modificatorias.

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) del producto médico para diagnóstico de uso in vitro, 424316 ETEST® Amphotericin B (AP) (0.002-32 g/mL), de acuerdo con lo solicitado por BIOMERIEUX ARGENTINA S.A. con los Datos Característicos que figuran al pie de la presente.

ARTÍCULO 2°.- Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de instrucciones de uso que obran en documento N° IF-2023-74211921-APN-INPM#ANMAT .

ARTÍCULO 3°.- En los rótulos e instrucciones de uso autorizados deberá figurar la leyenda "Autorizado por la ANMAT PM 1149-298 ", 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°.- La vigencia del Certificado de Autorización será de cinco (5) años, a partir de la fecha de la presente disposición.

ARTÍCULO 6°.- Regístrese. Inscríbase 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.

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS

Nombre descriptivo: 424316 ETEST® Amphotericin B (AP) (0.002-32 g/mL)

Marca comercial: bioMérieux

Modelos:

N/A

Indicación/es de uso:

ETEST® es una técnica cuantitativa manual para la determinación de la sensibilidad antimicrobiana de las levaduras y mohos. El sistema comprende un gradiente de antifúngico predefinido que se utiliza para determinar

la concentración mínima inhibitoria (CMI, en g/mL) de diferentes agentes antimicrobianos frente a microorganismos sembrados en medio sólidos con agar tras una noche de incubación.

ETEST® AP se puede emplear para determinar la CMI de la anfotericina B frente a los siguientes microorganismos:

- Levaduras: Candida spp., Cryptococcus neoformans
- Mohos: Aspergillus, Fusarium

Forma de presentación: Envase unitario: 30 tiras de análisis.

Cada tira contiene: • Intervalo de CMI de la anfotericina B*: 0,002-32 g/mL

* Origen: microbiano.

Período de vida útil y condición de conservación: 365 días
-20°C a 8°C

Nombre del fabricante:
bioMérieux SA

Lugar de elaboración:
376 Chemin de l'Orme
69280 Marcy-l'Etoile
Francia

Condición de uso: Uso profesional exclusivo

Expediente N° 1-0047-3110-001503-23-4

N° Identificadorio Trámite: 46659

AM

MP 424316

ETEST®

Amphotericin B

AP 0.002-32 µg/mL


Gabriel Mariano De León
Gabriel Mariano De León
BioMérieux Argentina S.A.
APODERADO
DNI 27.941.903

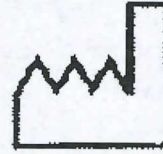
Bioq. Laura García Del Busto
Bioq. Laura García Del Busto
Directora Técnica
BioMérieux Argentina S.A.
M.N. 12187

REF 424316

LOT 1009048130

Σ 30

 2022-11-10

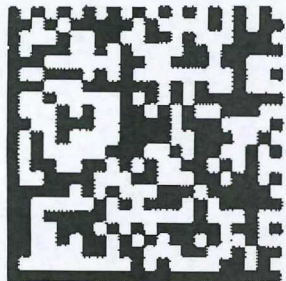
 2021-11-10

IVD



resourcecenter.biomerieux.com


055000-01



(01)03573026629816

(17)221110

(10)1009048130

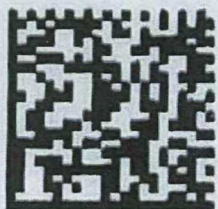
-20°C  +08°C



CE

053724-01

IP 543221




ETEST® AP
0.002-32 µg/mL

LOT

1009048130



2022-11-10

-20°C  **+08°C**

045623-01


Gabriel Mariano De León
bioMérieux Argentina S.A.
APODERADO
DNI 27.941.903


Bioq. Laura Garcia Del Busto
Directora Técnica
BioMérieux Argentina S.A.
M.N. 12187

ETEST® Amphotericin B (AP) (0.002-32 µg/mL)



Uso previsto

ETEST® es una técnica cuantitativa manual para la determinación de la sensibilidad antimicrobiana de las levaduras y mohos. El sistema comprende un gradiente de antifúngico predefinido que se utiliza para determinar la concentración mínima inhibitoria (CMI, en µg/mL) de diferentes agentes antimicrobianos frente a microorganismos sembrados en medio sólidos con agar tras una noche de incubación.

Indicaciones de uso

ETEST® AP se puede emplear para determinar la CMI de la anfotericina B frente a los siguientes microorganismos:

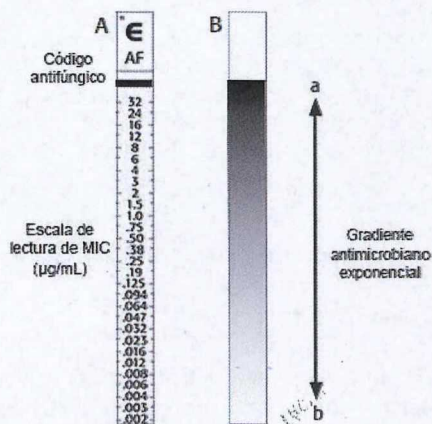
- Levaduras: *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans*
- Mohos: *Aspergillus*, *Fusarium*

Principio

ETEST® es una delgada tira de plástico no poroso e inerte con la escala de lectura de CMI en µg/mL por un lado (A) y un gradiente de antifúngico predefinido por el otro lado (B).

Cuando la tira se aplica a una superficie de agar inoculado, el gradiente de antifúngico preformado se transfiere inmediatamente a la matriz de agar, formando un gradiente estable, continuo y exponencial de concentraciones de antifúngico directamente bajo la tira. El crecimiento fúngico se hace visible durante la incubación y aparece una elipse de inhibición simétrica centrada a lo largo de la tira. El valor de CMI se lee en la escala, en términos de µg/mL, en la zona de inhibición completa del crecimiento bacteriano, donde el extremo en punta de la elipse corta la tira.

Aunque se procesa de la misma manera que la prueba de difusión con disco (preparación del inóculo, elección del medio de cultivo y condiciones de incubación similares), ETEST® no es un método de difusión y su concepto es totalmente diferente al de los métodos en disco convencionales. El gradiente de concentración antifúngica de ETEST® está preformado, predefinido, es estable y no depende de la difusión.



Ejemplo de una tira ETEST®
(hay disponibles diferentes escalas en función del fármaco)

Contenido del kit

Gabriel Mariano De León
bioMérieux Argentina S.A.
APODERADO
DNI 27.941.903

Dr. Laura García Del Busto
Directora Técnica
BioMérieux Argentina S.A.
M.N. 12187

| | | |
|---|--|---|
| REF 424316 | Envase unitario: 30 tiras de análisis | Cada tira contiene: • Intervalo de CMI de la anfotericina B*: 0,002-32 µg/mL * Origen: microbiano. |
| REF 423817 | Envase múltiple: • 10 cartuchos, cada uno de los cuales contiene 10 tiras de prueba y 1 desecante • 1 tapa | |
| 1 prospecto disponible para descargar en www.biomerieux.com | | |

Material necesario pero no suministrado

Materiales

- Equipamiento general de un laboratorio de microbiología.
- Torundas (estériles, no tóxicas y con un hilado no demasiado apretado) y tubos de ensayo.
- Aplicador manual [por ejemplo, el Mini Grip-It (Ref. 411200), el lápiz de vacío NEMA C88™ (Ref. 559804), pinzas o dispositivo similar].
- McFarland Standard (Ref. 70900) o equivalente.
- Incubador (+35 °C ± 2 °C).
- Microorganismos de control de calidad.
- Inoculador RETRO C80™ (opcional) (Ref. 559803).
- Aplicador SIMPLEX C76™ (opcional) (Ref. 559802).

Medios de cultivo recomendados

Se recomienda utilizar caldo RPMI 1640 (con L-glutamina y rojo de fenol sin bicarbonato) + MOPS (0,165 mol/L) + 2 % de glucosa + 1,5 % de agar Bacto (pH 7,0 ± 0,1) con ETEST® para los análisis de sensibilidad a los antifúngicos (AFST).

Cuando se utilice medio RPMI 1640 procedente de diferentes orígenes comerciales, se debe realizar siempre un control de calidad (CC) utilizando las cepas de referencia especificadas para garantizar que los resultados de CMI obtenidos se encuentran dentro de las especificaciones de CC de ETEST® (consulte el apartado **CONTROL DE CALIDAD**). No utilice una marca o un lote de medio concretos si los resultados no se encuentran dentro de los límites de CC. Consulte la ficha técnica proporcionada por el fabricante de los medios.

La marca elegida debería tener buena reproducibilidad entre lotes para garantizar que se obtienen valores de CMI precisos y fiables.

Asegúrese de que el medio de cultivo tiene un grosor de 4,0 ± 0,5 mm.

Precauciones de utilización

- **Únicamente para diagnóstico *in vitro*.**
- **Exclusivamente para uso profesional.** Está previsto que esta prueba la utilicen exclusivamente profesionales de laboratorio formados.
- Siga procedimientos asépticos en todo momento cuando manipule muestras fúngicas. Deben seguirse estrictamente las precauciones establecidas frente a los riesgos microbiológicos.
- La tira es para un solo uso y no se debe reutilizar.

Almacenamiento y estabilidad

Para los envases unitarios:




- Almacénelo según la temperatura especificada en el envase.
- No utilice los reactivos después de la fecha de caducidad indicada en el envase.
- Proteja en todo momento las tiras de ETEST® de la humedad, el calor y la exposición directa a una luz intensa.
- No guarde las tiras ETEST® de envases unitarios que se hayan abierto.

Para los envases múltiples:

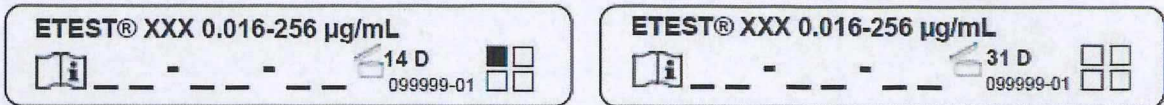
- Almacene los cartuchos sin abrir y los abiertos según la temperatura especificada en el envase.
- No utilice los cartuchos sin abrir después de la fecha de caducidad indicada en el envase.

Bioq. Laura García Del Busto
Directora Técnica
BioMérieux Argentina S.A.
M.N. 12187

Gabriel Mariano De León
bioMérieux Argentina S.A.
AFODERADO
DNI 27.941.903

- Las tiras ETEST® que se dejen en un envase abierto, se deben mantener en un lugar seco. **No retire el desecante después de abrir** y vuelva a sellar el cartucho (utilizando la tapa que se suministra en el envase) inmediatamente después de su uso.
- Proteja en todo momento las tiras de ETEST® de la humedad, el calor y la exposición directa a una luz intensa.
- Una vez abierto, el cartucho se puede conservar durante el número de días indicado en su lateral. Anote la fecha en que se abrió el cartucho junto al símbolo . Antes de utilizar las tiras restantes, compruebe que la vida útil después de su apertura (14 o 31 días, según la molécula) no supere la fecha de caducidad indicada en el envase.
- Una vez abierto por primera vez, el cartucho puede volver a abrirse y cerrarse varias veces sin que ello afecte a su estabilidad, si se conserva y manipula correctamente. El número de cuadrados blancos en el cuadrado impreso en el lado derecho indica el número máximo de veces que se puede abrir el cartucho, incluida la apertura inicial (3  o 4 veces , según la molécula). Para registrar este número, coloree uno de los cuadrados blancos cuando se abra el cartucho y, después, coloree un cuadrado blanco cada vez que se vuelva a abrir o cerrar el cartucho.

Ejemplos (las etiquetas que se muestran a continuación se proporcionan únicamente a título informativo):



- Cuando el cartucho se haya abierto el máximo número de veces, las tiras restantes se deben desechar.
- La tapa que se proporciona en la caja solo debe utilizarse para los cartuchos de esa caja. No utilice tapas de diferentes lotes ni productos.
- La tapa debe desecharse después haberla utilizado con los 10 cartuchos de la caja.

Utilización

- Antes de utilizar las tiras ETEST® de un envase cerrado, inspeccione visualmente el envase para asegurarse de que esté intacto. No las utilice si el envase presenta daños.
- Cuando se retira del refrigerador/congelador, deje que el cartucho del envase unitario o el envase múltiple alcance la temperatura ambiente antes de abrirlo (aproximadamente 15 minutos si se almacena a +4 °C o aproximadamente 30 minutos si se almacena a -20 °C) y retire la tira del envase justo antes de usarla. Antes de abrir el envase, deje que se evapore completamente la humedad condensada en la superficie exterior.
- No toque la superficie de la tira que contiene el gradiente (el lado opuesto a la escala de CMI). Se recomienda utilizar un aplicador manual [por ejemplo, Mini Grip-It (**figura 1**), el lápiz de vacío NEMA C88™ (**figura 2**), pinzas o dispositivo similar) para recoger las tiras ETEST®. Cuando manipule las tiras ETEST® con las manos, pinzas o dispositivos similares, toque solamente el asa de la tira (la zona donde se encuentra el código de 2 o 3 letras).



Figura 1

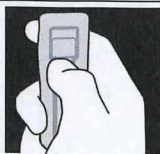
Retirada de la tira ETEST® del envase unitario utilizando el Mini Grip-It



Figura 2

Retirada de la tira ETEST® del cartucho utilizando el lápiz de vacío NEMA C88™




Instrucciones para envases unitarios:



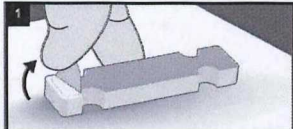
Golpee suavemente el envase sobre una superficie dura para asegurarse de que la tira esté en la parte inferior del envase antes de abrirlo, luego sostenga el envase entre el pulgar y el dedo índice, colocando la yema del pulgar en la hendidura de la parte trasera.

Bioq. Laura García Del Busto
Directora Técnica
BioMérieux Argentina S.A.
M.N. 12187

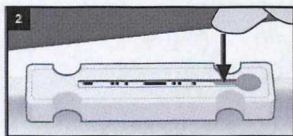
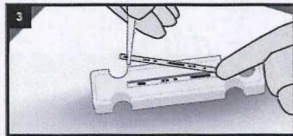
Gabriel Mariano De León
bioMérieux Argentina S.A.
APODERADO
DNI 27.941.903

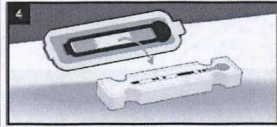
| | |
|---|---|
|  | Presione hacia delante con el pulgar y hacia atrás con el índice para abrir la película de aluminio, asegurándose de que el desecante permanezca en la parte superior del envase. |
|  | Doble la parte superior hacia atrás para abrir el envase completamente. |
|  | Saque la tira ETEST® del envase con unas pinzas u otro aplicador. |

• **Instrucciones para los envases múltiples:**

| | |
|---|--|
|  | Levante la lengüeta de papel de aluminio en la parte superior del cartucho y tire hacia atrás para retirarla por completo. Nota: Compruebe que no queda papel de aluminio en el cartucho después de abrirlo, ya que esto impedirá que la tapa se ajuste correctamente. |
|---|--|

El cartucho contiene un desecante con un extremo estrecho y una parte redonda. **No retire el desecante después de abrirlo.**

| | | |
|---|--|--|
|  | <ul style="list-style-type: none"> • Método de manipulación manual: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Si se utiliza el lápiz de vacío NEMA C88™ o el Mini Grip-It (métodos recomendados): Recoja la tira ETEST® superior, sin tocar el desecante. ◦ Si se utilizan pinzas o un dispositivo similar: Presione con el dedo índice en el extremo estrecho del desecante para levantar las tiras. No presione la parte redonda. <p>Mientras mantiene el dedo en el desecante, retire la tira ETEST® superior del envase usando pinzas o un dispositivo similar.</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Método de manipulación automatizado usando el aplicador automático SIMPLEX C76™: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Cargue los cartuchos que contienen las tiras ETEST® directamente en el aplicador automático SIMPLEX C76™ (consulte el Manual del usuario del aplicador SIMPLEX C76™ para obtener instrucciones). |
|  | | |

| | |
|---|---|
|  | Inmediatamente después de su uso, coloque la tapa del cartucho (al revés) y guárdelo como se indica en el apartado de ALMACENAMIENTO Y ESTABILIDAD . |
|---|---|

Instrucciones de uso

Preparación del inóculo e inoculación

1. Ponga el medio y las tiras ETEST® a temperatura ambiente.
2. Consulte la **tabla 1** al final de este apartado.

Dr. Laura García Del Busto
Directora Técnica
BioMérieux Argentina S.A.
M.N. 12187

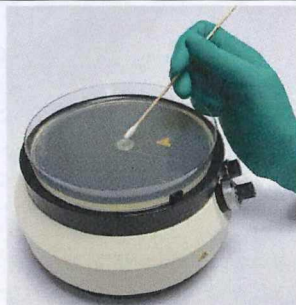
Gabriel Mariano De León
bioMérieux Argentina S.A.
APODERADO
DNI-27.941.903

3. Prepare el inóculo:

- Con levaduras: emulsionar las colonias bien aisladas de una placa con un cultivo puro de agar incubada durante 24-48 horas.
- Con mohos: utilizar un cultivo puro a partir de los cultivos inclinados de SDA (agar dextrosa de Sabouraud) o PDA (agar dextrosa de patata). Este cultivo debe tener entre 5 y 7 días, dependiendo del género. Verter cuidadosamente 1 mL de solución salina estéril en el tubo que contiene el cultivo inclinado de agar. Homogeneizar las partículas de conidios e hifas de la suspensión con una pipeta. La adición de 1 gota de Tween 20 puede facilitar la preparación de inóculos de *Aspergillus* spp. Con una pipeta, transferir la suspensión a un tubo con tapón de rosca estéril. Mezclar suavemente y dejar que las partículas se asienten durante 15 minutos. Transferir la suspensión homogénea superior a un tubo de rosca estéril, ajustar el tapón y mezclar durante 15 segundos.

Asegúrese de que la suspensión del inóculo tenga el número correcto de UFC/mL (unidades formadoras de colonias) para que coincida con el patrón de McFarland apropiado. Si el inóculo es correcto, se obtendrá un crecimiento confluyente o casi confluyente después de la incubación.

4. Los patrones de turbidez de McFarland no garantizan el número correcto de células viables en la suspensión. Haga un recuento de las colonias con regularidad para verificar si el procedimiento proporciona el número correcto de células viables en UFC/mL. Consulte el apartado **CONTROL DE CALIDAD**.
5. Inoculación: sumerja una torunda estéril, no tóxica y con un hilado no demasiado apretado en la suspensión del inóculo y elimine el exceso de líquido presionando la torunda contra la pared interna del tubo de ensayo. Retire más líquido al sembrar una placa de 90 mm y menos para una placa de 150 mm. Pase la torunda por la superficie completa del agar tres veces, girando la placa aproximadamente 60 grados cada vez, para asegurar una distribución uniforme del inóculo. **Vuelva a sumergir la torunda y repita el procedimiento de sembrado por segunda vez.** Como método alternativo, puede utilizar el inoculador RETRO C80™ para sembrar de forma eficaz el inóculo sobre la superficie del agar (**figura 3**) (consulte el Manual del usuario del inoculador RETRO C80™ para obtener instrucciones). Deje que se absorba el exceso de humedad durante unos 15 a 20 minutos aproximadamente, para que **la superficie esté completamente seca antes de aplicar la tira de gradiente ETEST®**.

**Figura 3**

Sembrar la placa de agar con el inoculador RETRO C80™

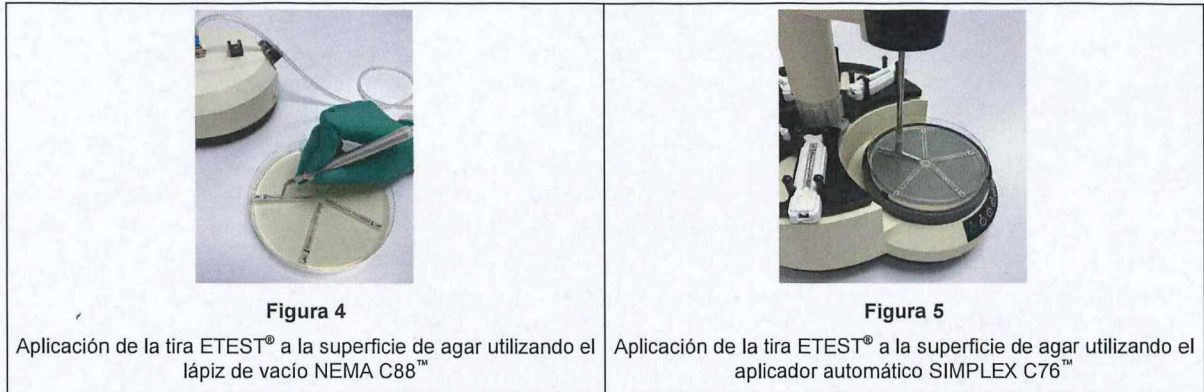
Aplicación e incubación

1. Compruebe que la superficie del agar inoculado esté completamente seca.
2. Abra el envase de ETEST según las instrucciones de apertura y utilización.
3. Las tiras ETEST® pueden aplicarse a la superficie del agar inoculado con un aplicador manual [Mini Grip-It, el lápiz de vacío NEMA C88™ (**figura 4**), pinzas o un instrumento similar] o el aplicador SIMPLEX C76™ (**figura 5**). Coloque

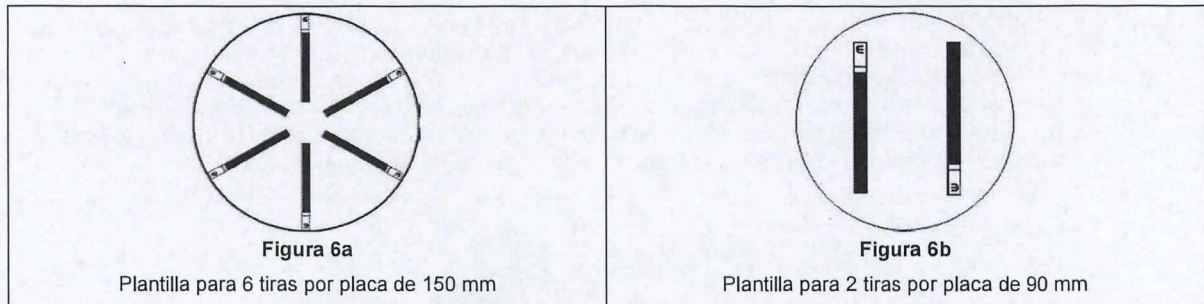
Dr. Laura García Del Busto
Directora Técnica
BioMérieux Argentina S.A.
M.N. 12187

Gabriel Mariano De León
bioMérieux Argentina S.A.
APODERADO
DNI 27.941.903

la tira de gradiente ETEST® con la escala de CMI hacia arriba (hacia la parte abierta de la placa) y la concentración máxima lo más cerca posible del borde de la placa (**figuras 4 y 5**).



4. Es posible utilizar una plantilla para colocar de forma óptima las tiras de ETEST® en un patrón equidistante en una placa de agar. Se pueden colocar hasta seis tiras ETEST® en una placa de agar de 150 mm (**figura 6a**), y un máximo de dos tiras en una placa de agar de 90 mm (**figura 6b**). Para los organismos que se espere que sean altamente susceptibles, utilice menos tiras por placa de 150 mm y solo una para la placa de 90 mm.



5. Asegúrese de que la tira completa está en contacto con la superficie de agar. No coloque la tira al revés ya que no se formará una elipse de inhibición porque el agente antifúngico no se difundirá por la tira de plástico no porosa. Si se observan bolsas de aire debajo de la tira, elimine las bolsas de aire apretando suavemente la tira (sin moverla) con el extremo del aplicador o las pinzas, trabajando desde la concentración mínima hacia arriba. Las burbujas pequeñas no afectarán a los resultados. **Una vez aplicada la tira, no puede moverse, ya que el agente antifúngico se libera instantáneamente en el agar.**
6. Incube las placas de agar en posición invertida (tapa abajo) en pilas no superiores a 5, de acuerdo con las condiciones descritas en la siguiente guía:

Tabla 1: Guía de medios, inóculo e incubación

| Grupo de organismos | Medio de agar | Inóculo | | Incubación | | |
|---------------------|--------------------|---------------------------------|--|----------------------|----------------------------------|--|
| | | Suspensión ^{a)} | Turbidez (McFarland) | Temperatura (± 2 °C) | Atmósfera ^{b)} | Tiempo (horas) |
| Levaduras | RPMI ^{c)} | 0,85 % NaCl (o solución salina) | 0,5 para <i>Candida</i> (1 si es mucóide) 1 para <i>Cryptococcus neoformans</i> | + 35 °C | Aire ambiente en bolsas, humedad | 24-48 ^{d)} 48-72 h para <i>C. neoformans</i> ^{e)} |
| Mohos | RPMI ^{c)} | NaCl al 0,85 % + Tween 20 | 0,5 con <i>Aspergillus</i> spp. 1 para <i>Fusarium</i> | + 35 °C | Aire ambiente en bolsas, humedad | 24-72 ^{f), g), h)} (en función del crecimiento) |

Notas:

bioq. Laura García Del Busto
Directora Técnica
BioMérieux Argentina S.A.
M.N. 12187

Gabriel Mariano De León
bioMérieux Argentina S.A.
APODERADO
DNI 27.941.908

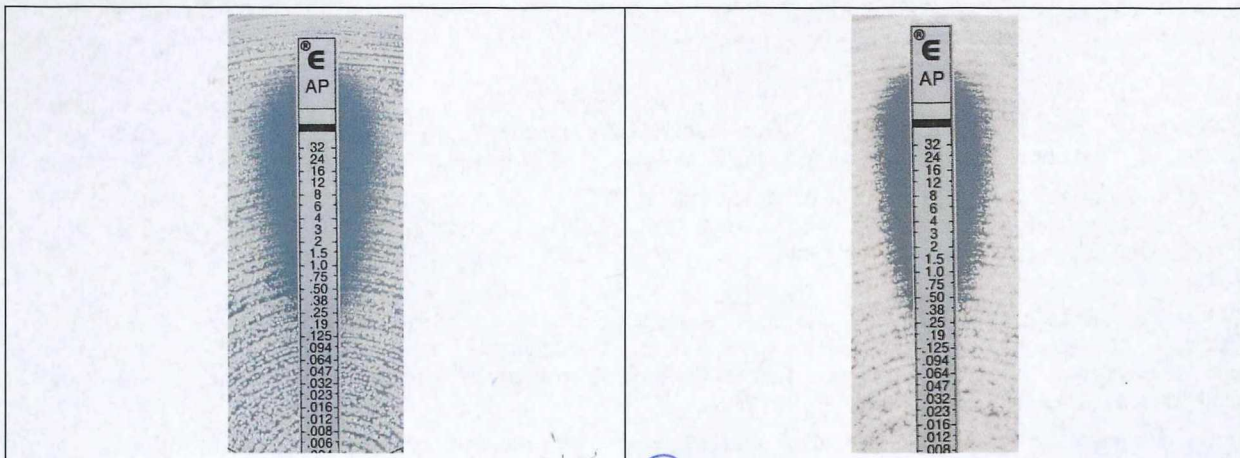
- a) Se ha demostrado que la solución salina (Ref. V1204) es compatible con ETEST®.
- b) Para mantener la humedad, las placas de agar deben colocarse en una bolsa de plástico doblada sin apretar antes de introducir las en el incubador.
- c) Se recomienda utilizar caldo RPMI 1640 (con L-glutamina y rojo de fenol sin bicarbonato) + MOPS (0,165 mol/L) + 2 % de glucosa + 1,5 % de agar Bacto (pH 7,0 ± 0,1) con ETEST® para los análisis de sensibilidad a los antifúngicos (AFST).
- d) La mayoría de las especies de *Candida* crecerán bien en un plazo de 24 horas, aunque la lectura debe confirmarse a las 48 horas. De esta manera, se tendrán en cuenta las especies de *Candida* con un crecimiento más lento y se garantizará que se detecta la expresión retrasada de la heterorresistencia.
- e) La mayoría de las especies de *C. neoformans* crecerán bien en un plazo de 48 horas, aunque la lectura debe confirmarse a las 72 horas. De esta manera, se tendrán en cuenta las especies de *C. neoformans* con un crecimiento más lento y se garantizará que se detecta la expresión retrasada de la heterorresistencia.
- f) Las condiciones de incubación dependen del género. Los aislados de crecimiento lento pueden requerir 72 horas o más antes de alcanzar un crecimiento suficiente.
- g) Con *Aspergillus* spp., incubar durante 48 horas.
- h) Con *Fusarium* spp., incubar a +35 °C durante 24-48 horas, seguido de temperatura ambiente (aprox. +25 °C) durante 24-48 horas.

Resultados e interpretación

Lectura

- Cuando se vea claramente el crecimiento de la levadura o el moho, lea el valor de CMI en el punto de intersección de las elipses de inhibición de la galería. Los resultados de CMI de ETEST® están normalmente bien definidos aunque se puedan observar diferentes patrones de crecimiento/inhibición. Consultar las ilustraciones siguientes (figuras 7 y 8).
- No lea la placa si aparece un cultivo mixto o si el crecimiento es demasiado débil o demasiado denso; repita la prueba.
- Para fármacos fungicidas como la anfotericina B, lea el resultado de la CMI con una inhibición del crecimiento completa. Las partículas y todas las macrocolonias o microcolonias se deben interpretar como crecimiento. Leer la intersección real de la galería y no el crecimiento "pegado" al lado de la galería.
- Con los mohos, ignore los filamentos que se doblan hacia la elipse, que generalmente se deben al crecimiento excesivo cuando la incubación se prolonga.
- El crecimiento a lo largo del gradiente completo (sin elipse de inhibición) indica que la CMI es mayor o igual que el valor más alto de la escala de lectura. Una elipse de inhibición por debajo del gradiente indica una CMI menor que el valor más bajo de la escala.
- Las placas excesivamente húmedas antes de la inoculación, con un secado insuficiente antes de aplicar las tiras y/o superficies sembradas de forma no homogénea pueden producir un crecimiento no confluyente o bordes de la elipse irregulares. Repita la prueba si los resultados de CMI son difíciles de leer. En el caso de intersecciones de CMI no homogéneas, lea el valor más alto. Si la dilución > 1, repita la prueba.

Ejemplos de lectura (después de 48 horas de incubación)




 Dra. Laura Garcia Del Busto
 Directora Técnica
 bioMérieux Argentina S.A.
 M.N. 12187


 Gabriel Mariano De León
 bioMérieux Argentina S.A.
 APODERADO
 DNI 27.941.903

| | |
|--|---|
| <p>Figura 7 <i>Candida parapsilosis</i> ATCC® 22019™ CMI = 0,5 µg/mL</p> | <p>Figura 8 <i>Candida krusei</i> ATCC® 6258™ CMI = 1 µg/mL</p> |
|--|---|

Interpretación

Para interpretar los puntos de corte de CMI de ETEST®, se pueden utilizar los puntos de corte de CMI para la definición de categorías interpretativas publicadas por la FDA/CLSI.

Visite los siguientes sitios web para consultar los puntos de corte actuales: <https://www.fda.gov> y/o <https://clsi.org>.

Al tratarse de un método de CMI cuantitativo, ETEST® permite al laboratorio informar del valor de CMI exacto junto con la categoría interpretativa. ETEST® genera los valores de CMI a partir de una escala continua, y puede generar resultados entre diluciones dobles convencionales (diluciones a la mitad). Un valor de CMI de ETEST® que esté entre las diluciones dobles estándar se debe redondear hasta el siguiente valor superior 1:2 antes de la categorización.

Ejemplo de puntos de corte de CMI (µg/mL):

| | | |
|---|----------|---|
| S | I o S-DD | R |
| 2 | 4 | 8 |

Un valor de CMI de ETEST® de 4 µg/mL se comunica como intermedio (I) o como Sensible-Dependiente de la dosis (S-DD), mientras que 6 se redondea hasta 8 µg/mL y la categoría se comunica como resistente (R).

Control de calidad

Para comprobar las prestaciones técnicas de los reactivos ETEST® y la calidad del medio, inóculo y procedimiento utilizados, analice las cepas de control de calidad (CC) que se indican en la tabla siguiente. Los reactivos y el procedimiento de análisis se consideran satisfactorios si los valores de CMI obtenidos cumplen las especificaciones del control de calidad proporcionadas a continuación:

| CMI ANTIFÚNGICA (µg/mL) | CÓDIGO | CEPAS DE CC ETEST® | | INTERVALOS de CMI de CC ETEST® (µg/mL) 24 h ^{a)} | INTERVALOS de CMI de CC ETEST® (µg/mL) 48 h |
|----------------------------|--------|------------------------|--------------|---|---|
| Anfotericina B 0,002-32 | AP | <i>C. parapsilosis</i> | ATCC® 22019™ | N/A | 0,25-1 |
| | | <i>C. krusei</i> | ATCC® 6258™ | N/A | 0,5-2 |

Notas:

- a) Rango no determinado

No informe de los resultados de pacientes cuando los resultados del control de calidad estén fuera de los intervalos de CC indicados. La frecuencia de los análisis de control de calidad la debe definir cada laboratorio. Las pautas vienen definidas en los documentos sobre pruebas de sensibilidad antifúngica, series M27, M59, M60, M38 y M61 de CLSI. 1, 2, 3, 4, 5

Los intervalos de control de calidad de ETEST® puede que no sean idénticos a las especificaciones de CLSI en todos los casos. Los intervalos de CC de ETEST® a las 48 horas están basados en datos completos generados a partir de un análisis de CC de un gran número de lotes de reactivos en varios años e incluyen datos de estudios de varios centros.

Los resultados de CMI para las cepas de control de calidad (CC) que están media dilución por debajo del límite inferior de CC deben redondearse al siguiente valor superior doble antes de establecer la conformidad con el CC. Del mismo modo, los resultados de CMI que están media dilución por encima del límite superior muestran un incumplimiento del CC.

Cuente las colonias con regularidad para verificar la densidad de la suspensión del inóculo en términos de UFC/mL de células viables. Por ejemplo, diluya la suspensión del inóculo 1:1000 y realice un subcultivo de 10 µL en una placa de agar de dextrosa Sabouraud e incúbela durante 36-48 horas. Un inóculo aceptable debería dar aproximadamente de 10 a 50 colonias por placa, es decir, 1-5 x 10⁶ UFC/mL.

Los patrones de turbidez de McFarland no garantizan el número correcto de células viables en UFC/mL.

Laura García Del Busto
 Directora Técnica
 bioMérieux Argentina S.A.
 M.N. 12187

Gabriel Mariano De León
 bioMérieux Argentina S.A.
 APODERADO
 DNI 27.941.903

Valores esperados

Los niveles de sensibilidad a los antifúngicos para diferentes poblaciones biológicas de levaduras y mohos ya no son predecibles debido al desarrollo progresivo de la resistencia. Por tanto, el laboratorio debería utilizar los valores de CMI esperados de los diferentes antifúngicos para las cepas de control de calidad a fin de garantizar que los procedimientos de análisis son satisfactorios y que los resultados clínicos obtenidos son razonablemente precisos.

Características de rendimiento

El rendimiento de E-TEST® para la anfotericina B se ha establecido mediante evaluaciones comparativas. Estos estudios han demostrado que las CMI de E-TEST® AP se correlacionan con el método de referencia para levaduras CLSI M27¹ y el método de referencia para mohos M38⁴. E-TEST® se considera sustancialmente equivalente a los métodos CLSI cuando los valores de CMI de ambos procedimientos muestran una concordancia esencial (EA) de $\geq 90\%$ en ± 2 diluciones. Esta es la práctica aceptada en las evaluaciones de pruebas antifúngicas para tener en cuenta las dificultades generales que plantea la lectura de los resultados de CMI de antifúngicos.

Las características de rendimiento se indican más abajo:

| Organismo | Cepas (N) | % de concordancia esencial (EA) ^{a)} |
|-----------|-----------|---|
| Levaduras | 371 | 98 |
| Mohos | 176 | 90 |

Notas:

- a) EA = % de valores de CMI ± 2 diluciones del método de referencia.

Observaciones importantes

1. Ciertas combinaciones de antifúngicos/hongos levaduriformes, especialmente azoles que puedan tener varios tipos de resultados de arrastre, pueden dar resultados poco comunes. En estos casos, la evaluación de los resultados de CMI puede resultar difícil para el personal con poca experiencia. Sin embargo, es posible formarse mediante un uso regular de cepas de control de calidad y de comparaciones con personal experimentado para evaluar correctamente los resultados de CMI.
2. Pueden producirse determinadas diferencias entre E-TEST® como método de gradiente basado en agar y los procedimientos de dilución de caldo basados en otros principios técnicos a consecuencia de las características inherentes de estos formatos de análisis. Un ejemplo puede ser la detección más eficiente de la resistencia intrínseca a los azoles que realiza E-TEST® en *C. krusei* y *C. glabrata*.
3. Como con todos los datos AFST, los resultados de E-TEST® son únicamente valores *in vitro* y pueden proporcionar una indicación potencial de la sensibilidad *in vivo* del microorganismo. El uso de resultados para la selección del tratamiento debe ser únicamente decisión y responsabilidad del médico. Su criterio se debe basar en la anamnesis y el conocimiento del paciente, la farmacocinética/farmacodinámica del antifúngico y la experiencia clínica a la hora de tratar infecciones causadas por el patógeno fúngico concreto. También se debe tener en cuenta el antifúngico, la dosis y las pautas de dosificación.
4. Para obtener detalles de las limitaciones de interpretación y/o limitaciones en el uso clínico de un antifúngico en varias situaciones terapéuticas, consulte las tablas y las notas al pie de página de los patrones de interpretación de CMI en los últimos documentos AFST de CLSI sobre los procedimientos de dilución (series M27, M59, M60, M38 y M61). ^{1, 2, 3, 4, 5}

Eliminación de los residuos

Eliminar tanto los reactivos usados como los no utilizados, así como los materiales desechables contaminados siguiendo los procedimientos relativos con los productos infecciosos o potencialmente infecciosos.

Es responsabilidad de cada laboratorio la gestión de los desechos y efluentes que produce según su naturaleza y peligrosidad, garantizando (o haciendo garantizar) su tratamiento y eliminación, según las reglamentaciones aplicables.

Referencias bibliográficas

Ing. Laura García Del Busto
Directora Técnica
BioMérieux Argentina S.A.
M.N. 12187

Gabriel Mariano De León
bioMérieux Argentina S.A.
APODERADO
DNI 27.941.903

1. CLSI M27: Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts (Latest edition) (CLSI M27: Método de referencia para los análisis de sensibilidad a los antifúngicos en diluciones de caldo [última edición]).
2. CLSI M59: Epidemiological Cutoff Values for Antifungal Susceptibility Testing (Latest edition) (Valores de corte epidemiológico para las pruebas de sensibilidad a los antifúngicos [última edición]).
3. CLSI M60: Performance Standards for Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts (Latest edition) (CLSI M60: Patrones de rendimiento para pruebas de sensibilidad de las levaduras a los antifúngicos, última edición).
4. CLSI M38: Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of filamentous fungi (Latest edition) (CLSI M27: Método de referencia para los análisis de sensibilidad de los hongos filamentosos a los antifúngicos en diluciones de caldo [última edición]).
5. CLSI M61: Performance Standards for Antifungal Susceptibility Testing of Filamentous Fungi (Latest edition) (CLSI M100: Normas de rendimiento para pruebas de sensibilidad de los hongos filamentosos a los antifúngicos [Última edición]).

Tabla de símbolos

| Símbolo | Significado |
|---------|---|
| | Número de catálogo |
| | Producto sanitario para diagnóstico <i>in vitro</i> |
| | Fabricante |
| | Límite de temperatura |
| | Fecha de caducidad |
| | Código de lote |
| | No reutilizar |
| | Vida útil, después de la primera apertura |
| | Consulte las instrucciones de uso |
| | Contenido suficiente para <n> ensayos |
| | Fecha de fabricación |

Garantía limitada

bioMérieux garantiza el rendimiento del producto para el uso previsto declarado siempre que todos los procedimientos para el uso, el almacenamiento y la manipulación, la vida útil (en su caso) y las precauciones se sigan estrictamente como se detalla en las instrucciones de uso.

A excepción de lo expresamente establecido anteriormente, bioMérieux por la presente renuncia a todas las garantías, incluyendo cualquier garantía implícita de comerciabilidad y adecuación para un propósito o uso particular, y se exime de toda responsabilidad, ya sea directa, indirecta o consecuente, de cualquier uso del reactivo, software, instrumento y desechables (el "Sistema") distinto a lo que se indica en las instrucciones de uso.

Histórico de revisiones

Categoría de tipo de cambio

Bioq. Laura Garcia Del Busto
 Directora Técnica
 BioMérieux Argentina S.A.
 M.N. 12187

Gabriel Mariano De León
 bioMérieux Argentina S.A.
 APODERADO
 DNI 27.941.903

| | |
|----------------|---|
| N/A | No aplica (primera modificación) |
| Corrección | Corrección de anomalías en la documentación |
| Cambio técnico | Adición, revisión y/o eliminación de información relativa al producto |
| Administrativo | Implementación de cambios no técnicos notables para el usuario |

Nota: Los cambios menores de errores tipográficos, gramaticales y de formato no aparecen incluidos en el historial de revisiones.

| Fecha de publicación | Versión | Tipo de cambio | Resumen de cambios |
|----------------------|-----------|---------------------|--------------------|
| 2021-09 | 055000-01 | Primera publicación | N/A |

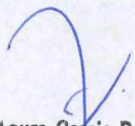
BIOMÉRIEUX, el logotipo de BIOMÉRIEUX, ETEST, la tira ETEST, NEMA C88, RETRO C80 y SIMPLEX C76 son marcas utilizadas, depositadas y/o registradas pertenecientes a bioMérieux o a cada una de sus filiales, o a cada una de sus sociedades.

CLSI es una marca registrada que pertenece a Clinical Laboratory and Standards Institute, Inc.

La marca ATCC, la denominación ATCC y todas las referencias de catálogo ATCC son marcas de American Type Culture Collection.

Los demás nombres o marcas comerciales pertenecen a sus respectivos propietarios.

Fotos: bioMérieux SA


Dra. Laura Garcia Del Busto
 Directora Técnica
 BioMérieux Argentina S.A.
 M.N. 12187


Gabriel Mariano De León
 bioMérieux Argentina S.A.
 APODERADO
 DNI 27.941.903

Sobrerótulo
424316 ETEST® Amphotericin B (AP) (0.002-32 µg/mL)

Lote:

Vencimiento:

Establecimiento Importador:

bioMérieux Argentina S.A. Arias 3751. Piso 3. CP 1430. CABA.

Directora Técnica: Bioq. Laura García del Busto. MN: 12.187.

Autorizado por ANMAT – PM-1149-298.

Tel: (54-11) 5555-6800. E-mail: AR-Consultas@biomerieux.com



Gabriel Mariano De León
bioMérieux Argentina S.A.
APODERADO
DNI 27.941.903



Bioq. Laura García Del Busto
Directora Técnica
bioMérieux Argentina S.A.
M.N. 12187



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: BIOMERIEUX ARGENTINA S.A. rótulos e instrucciones de uso

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.06.29 09:17:42 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.06.29 09:17:44 -03:00



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Certificado - Redacción libre

Número:

Referencia: 1-0047-3110-001503-23-4

**CERTIFICADO DE AUTORIZACIÓN E INSCRIPCIÓN
PRODUCTO MÉDICO PARA DIAGNÓSTICO IN VITRO**

Expediente N° 1-0047-3110-001503-23-4

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que de acuerdo con lo solicitado por BIOMERIEUX ARGENTINA S.A. ; se autoriza la inscripción en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica (RPPTM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS

Nombre Descriptivo: 424316 ETEST® Amphotericin B (AP) (0.002-32 g/mL)

Marca comercial: bioMérieux

Modelos:

N/A

Indicación/es de uso:

ETEST® es una técnica cuantitativa manual para la determinación de la sensibilidad antimicrobiana de las levaduras y mohos. El sistema comprende un gradiente de antifúngico predefinido que se utiliza para determinar

la concentración mínima inhibitoria (CMI, en g/mL) de diferentes agentes antimicrobianos frente a microorganismos sembrados en medio sólidos con agar tras una noche de incubación.

ETEST® AP se puede emplear para determinar la CMI de la anfotericina B frente a los siguientes microorganismos:

- Levaduras: Candida spp., Cryptococcus neoformans
- Mohos: Aspergillus, Fusarium

Forma de presentación: Envase unitario: 30 tiras de análisis.

Cada tira contiene: • Intervalo de CMI de la anfotericina B*: 0,002-32 g/mL

* Origen: microbiano.

Período de vida útil: 365 días

-20°C a 8°C

Nombre del fabricante:

bioMérieux SA

Lugar de elaboración:

376 Chemin de l'Orme

69280 Marcy-l'Etoile

Francia

Grupo de Riesgo: Grupo C

Condición de uso: Uso profesional exclusivo

Se extiende el presente Certificado de Autorización e Inscripción del PRODUCTO PARA DIAGNÓSTICO IN VITRO PM 1149-298 , con una vigencia de cinco (5) años a partir de la fecha de la Disposición autorizante.

Expediente N° 1-0047-3110-001503-23-4

N° Identificadorio Trámite: 46659

AM

Digitally signed by Gestion Documental Electronica

Date: 2023.07.12 22:09:36 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica

Date: 2023.07.12 22:09:50 -03:00