



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

Disposición

Número: DI-2019-2286-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 12 de Marzo de 2019

Referencia: 1-47-3110-5390/17-3

VISTO el expediente N° 1-47-3110-5390/17-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por los presentes actuados la firma BIOARS S.A solicita autorización de modificación del registro del Producto para diagnóstico de uso "in vitro" inscripto bajo certificado N° 8428.

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

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

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

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

Por ello;

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase la modificación del Certificado N° 8428, emitido según Disposición N° 7118/16.

ARTICULO 2°.- Acéptese la modificación con los datos característicos que figuran al pie de la presente;

además de los ya autorizados.

ARTICULO 3°.- Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de instrucciones de uso que obran en documento N° IF-2019-05704615-APN-DNPM#ANMAT.

ARTICULO 4°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado de Inscripción N° 8428 cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTÍCULO 5°.- Regístrese. Por el Departamento de Mesa de Entrada, notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición, conjuntamente con rótulos e instrucciones de uso autorizados. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERISTICOS

NOMBRE COMERCIAL, FORMA DE PRESENTACIÓN, PERIODO DE VIDA ÚTIL Y CONDICIONES DE CONSERVACIÓN:

1. Sondas	Presentación	Vida útil
ZytoLight SPEC MYC	a. 1 vial x 0,2 ml.	No modifica
Dual Color Break Apart Probe	b. 1 vial x 0,05 ml	
ZytoLight SPEC PHF1 Dual Color Break Apart Probe	a) 1 vial x 0,05 ml.	36 (treinta y seis) meses, conservado entre 2-8 °C. Protegido de la luz.
ZytoLight Glioma 1p/19q Probe Set	ZytoLight SPEC 1p36/1q25 Dual Color Probe: 1 x 0,2 ml. ZytoLight SPEC 19q13/19p13 Dual Color Probe: 1 x 0,2 ml. ZyBlack Quenching Solution: 1 x 8 ml.	24 (veinticuatro) meses, conservado entre 2-8 °C. Protegido de la luz.
1. Reactivos y Accesorios	Presentación	Vida útil
ZyBlack Quenching Solution	1 x 8 ml.	24 (veinticuatro) meses, conservado entre 2-8 °C. Protegido de la luz.

INDICACIÓN DE USO: 1) SISTEMA DE SONDAS DISEÑADAS PARA DETECTAR CIERTAS SECUENCIAS DE ÁCIDOS NUCLEICOS, EN MUESTRAS DE CÉLULAS O TEJIDO EMBEBIDO EN PARAFINA Y FIJADO EN FORMALINA, MEDIANTE TÉCNICAS FISH (HIBRIDACIÓN IN SITU

CON FLUORESCENCIA); 2) REACTIVOS ACCESORIOS PARA LA REALIZACIÓN DE TÉCNICAS FISH.

NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL FABRICANTE: ZYTOVISION GmbH. Fischkai 1, 27572 Bremerhaven. (ALEMANIA).

Expediente Nº 1-47-3110-5390/17-3

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.03.12 17:08:51 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO

SubAdministrador

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.03.12 17:08:58 -03'00'

ORIGINAL

PROYECTO DE ROTULOS EXTERNOS



Nombre del producto:

ZyBlack Quenching Solution

La forma de presentación de ZyBlack Quenching Solution es en frascos rotulados dentro de una bolsa plástica transparente que permite ver el rotulo interno. En dicha bolsa viene el manual de instrucciones. Por lo tanto, no tiene un rótulo externo, solamente presenta el que viene colocado en la botella.

ZytoLight Glioma 1p/19q Probe Set

La forma de presentación de las sondas son frascos rotulados que vienen dentro de una bolsa plástica transparente que permite ver el rotulo interno. En dicha bolsa viene el manual de instrucciones. Por lo tanto, las sondas no tienen rótulos externos, solamente presenta el que viene colocado en los viales.

ZytoLight Glioma 1p/19q Probe Set

ZytoLight Glioma 1p/19q Probe Set

REF Z-2272-20 **LOT** N87-92210826 1 2019-06

PL34 ZytoLight SPEC 1p36/1q25 Dual Color Probe
PL35 ZytoLight SPEC 19q13/18p13 Dual Color Probe
BS2 ZyBlack Quenching Solution

2°C

BIOHAZARD

INSTRUCTIONS

WARNING

ZytoVision GmbH
Fischkai 1
27572 Bremerhaven · Germany

Establecimiento elaborador: ZytoVision GmbH, Fischkai 1, 27572 Bremerhaven (Alemania).
Establecimiento Importador: BIOARS S.A. - Estomba 961/965 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Director Técnico: Dra. Claudia E. Etchevés - Bioquímica- Matrícula Nacional N° 7028
Uso Profesional Exclusivo. Autorizado por la A.N.M.A.T. N° Certificado: 008428

[Handwritten signature]

ZytoLight; Producto ZytoVision

IF-2019-05704615-APN-DNPM#ANMAT



PROYECTO DE RÓTULOS INTERNOS

Nombre del producto:

ZyBlack Quenching Solution

BS2 BS-0002-8 S71-QG1 2019-06

ZytoLight Probes (sondas ZytoLight)

XXX XXX XXX XXX

El nombre del producto (XXXXX), Volumen (X ml), cambia para cada producto, se anexa el listado con los nombres y volúmenes de los mismos.

ZytoLight Systems (Sondas ZytoLight)

ZyBlack Quenching Solution

BS2 BS-0002-8 S71-QG1 2019-06

ZytoLight SPEC 1p36/1q25 Dual Color Probe

ZytoLight; Producto ZytoVision

IF-2019-05704615-APN-DNPM#ANMAT



PL 34

ZYTOVISION

Gefahr
Danger
Pericolo
Perigo
Pelgro



ZytoLight SPEC 1p36/1q25 Dual Color Probe

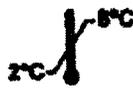


(orange/green)

0.2 ml



REF Z-2075-200
LOT P094-QF1



ZytoLight SPEC 19q13/19p13 Dual Color Probe

PL 35

ZYTOVISION

Gefahr
Danger
Pericolo
Perigo
Pelgro



ZytoLight SPEC 19q13/19p13 Dual Color Probe



(orange/green)

0.2 ml



REF Z-2076-200
LOT P095-QB1



Establecimiento elaborador: ZytoVision GmbH, Fischkai 1, 27572 Bremerhaven (Alemania).
Establecimiento Importador: BIOARS S.A. – Estomba 961/965 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Director Técnico: Dra. Claudia E. Etchevés - Bioquímica- Matrícula Nacional N° 7028
Uso Profesional Exclusivo. Autorizado por la A.N.M.A.T. N° Certificado: 008428

Handwritten signature

ZytoLight; Producto ZytoVision

IF-2019-05704615-APN-DNPM#ANMAT

Página 3 de 9

ZYTOVISION

ZyBlack™ Quenching Solution

REF BS-0002-8

 20 (8 ml)

Para uso en procedimientos de hibridación in situ por fluorescencia



Dispositivo médico de diagnóstico in vitro
Según la directiva de la UE 98/79/EC

1. Uso Previsto

ZyBlack™ Quenching Solution (BS2) está destinado a ser utilizado en procedimientos de hibridación in situ por fluorescencia (FISH) para reducir la autofluorescencia en muestras fijadas con formalina y embebidas en parafina. ZyBlack™ Quenching Solution está diseñado para ser usada en combinación con sondas y kits ZytoVision para procedimientos FISH. La interpretación de los resultados debe hacerse dentro del contexto de la historia clínica del paciente con respecto a los datos clínicos y patológicos adicionales por un patólogo cualificado.

2. Relevancia Clínica

Una de las preocupaciones principales de los ensayos de diagnóstico basados en la hibridación in situ de fluorescencia (FISH) es la interferencia por autofluorescencia. Varios tipos de tejido tienden a emitir autofluorescencia intensa, incluyendo el cerebro, el hígado, el riñón y el miocardio, por lo que es difícil evaluar los resultados de FISH. ZyBlack™ Quenching Solution reduce la autofluorescencia sin afectar adversamente la integridad del tejido o señales de fluorescencia específicas.

3. Principio del Ensayo

ZyBlack™ Quenching Solution se utiliza para la tinción de triglicéridos neutros, lípidos y otros materiales en una variedad de tejidos incluyendo cerebro, hígado, riñón y miocardio. ZyBlack™ Quenching Solution se puede incorporar fácilmente en los protocolos FISH de ZytoVision GmbH mediante su aplicación después del pretratamiento proteolítico de los especímenes fijados con formalina y embebidos en parafina. Para obtener información detallada sobre el principio de prueba de los productos FISH, consulte la instrucción para el uso de la sonda y el kit ZytoVision respectivos.

4. Reactivos suministrados

ZyBlack™ Quenching Solution (Prod. No.: BS-0002-8):

- Cantidad: 8 ml
- Cantidad de ensayos: suficiente para 20 ensayos

Rev. 6.0

5. Materiales requeridos pero no suministrados:
- 25x Wash Buffer A (Prod. No.: WB-0002-50/ -000) Wash Buffer (Prod. No.: WB-0010-150/ -500)
 - Agua desionizada
 - Sonda ZytoVision y kit para procedimientos FISH
- ZyBlack™ Quenching Solution está destinado a ser usado en procedimientos FISH utilizando sondas y kits ZytoVision. Para obtener información sobre los materiales necesarios para los procedimientos FISH, consulte las instrucciones de uso de la sonda y el kit ZytoVision respectivos.

6. Almacenamiento y manipulación

El componente debe almacenarse a 2-8 ° C. Si se siguen estas condiciones de almacenamiento, el componente funcionará, sin pérdida de rendimiento, al menos hasta la fecha de caducidad impresa en la etiqueta.

7. Advertencias y precauciones

- ¡Lea las instrucciones de uso antes de utilizar!
- ¡No utilice los reactivos después de haber alcanzado la fecha de caducidad!
- ¡No reutilice los reactivos!
- Evite cualquier contacto directo con los reactivos. Tome las medidas de protección apropiadas (use guantes desechables, gafas protectoras y prendas de laboratorio)!
- Si los reactivos entran en contacto con la piel, enjuague la piel inmediatamente con abundante cantidad de agua.
- Una hoja de datos de seguridad del material está disponible a petición del usuario profesional.
- Las muestras no deben secarse durante las etapas de hibridación y lavado.
- ¡Evite la contaminación cruzada y la contaminación microbiana de los reactivos!

Para obtener más información sobre este punto, consulte las instrucciones de uso de la sonda y el kit ZytoVision respectivos.

8. Limitaciones

- Para uso diagnóstico in vitro.
- Sólo para uso profesional.
- La interpretación clínica de cualquier tinción positiva, o su ausencia, debe realizarse dentro del contexto de la historia clínica, morfología, otros criterios histopatológicos y otras pruebas diagnósticas. Es responsabilidad de un patólogo calificado familiarizarse con las sondas FISH, reactivos, paneles de diagnóstico y métodos utilizados para producir la preparación teñida. La tinción debe realizarse en un laboratorio certificado y con licencia bajo la supervisión de un patólogo responsable de revisar las muestras teñidas y asegurar la idoneidad de los controles positivos y negativos.
- La tinción de la muestra, especialmente la intensidad de la señal y la tinción de fondo, depende de la manipulación y procesamiento de la muestra antes de la tinción. La incorrecta fijación, congelación, descongelación, lavado, secado, calentamiento, seccionamiento o contaminación con otros especímenes o fluidos pueden producir artefactos o resultados falsos. Los resultados inconsistentes pueden resultar de las variaciones en los métodos de fijación y de inclusión, así como de las irregularidades inherentes dentro de la muestra.
- El rendimiento se validó utilizando los procedimientos descritos en las instrucciones para el uso de la sonda y kit ZytoVision respectivos. Las modificaciones a estos procedimientos pueden alterar el rendimiento y tienen que ser validados por el usuario.

9. Sustancias Interferentes

Consulte las instrucciones de uso de la sonda y kit ZytoVision correspondientes.

10. Preparación de las muestras

Consulte las instrucciones de uso de la sonda y kit ZytoVision correspondientes.

11. Tratamiento preparatorio del dispositivo

El dispositivo está listo para usar. No se requiere reconstitución, mezcla o dilución.

1/2

25/01/17

IF-2019#05704615-APN#ANMAT



12. Procedimiento del ensayo

ZyBlack™ Quenching Solution se puede incorporar fácilmente en los protocolos FISH de ZytoVision GmbH aplicándolo después del pretratamiento proteolítico de las muestras fijas en formol y embebidas en parafina (para obtener información detallada sobre cómo realizar FISH con productos ZytoVision, consulte las instrucciones de uso de la respectiva sonda y kit ZytoVision):

1. Llevar ZyBlack™ Quenching Solution a temperatura ambiente antes de usar.
2. Seque al aire las muestras después de un pretratamiento proteolítico.
3. Aplique una apropiada cantidad de ZyBlack™ Quenching Solution sobre la muestra
4. Incubar durante 30 minutos a temperatura ambiente sobre una superficie plana.
5. Lave 2 x 5 min a temperatura ambiente en 1x Wash Buffer A o 1x FlexISH Wash Buffer (preparado como se describe en las instrucciones de uso del buffer respectivo).
6. Lave 1x 1 min en agua desionizada.
7. Seque las muestras al aire durante al menos 30 min.
8. Proceda con la hibridación de la sonda ZytoVision.

13. Interpretación de los resultados

Consulte las instrucciones de uso de la sonda y el kit ZytoVision respectivos.

14. Procedimientos de control de calidad recomendados

Consulte las instrucciones de uso de la sonda y el kit ZytoVision respectivos.

15. Características de desempeño

Se validó el desempeño de ZyBlack™ Quenching Solution analizando 30 muestras de tejido fijadas en formol y embebidas en parafina por FISH. La aplicación de ZyBlack™ Quenching Solution en procedimientos FISH mostró que la tinción de fondo (es decir, la autofluorescencia) se redujo significativamente mientras que la intensidad de la señal de señales de fluorescencia específicas no se afectó.

16. Eliminación de desechos

La eliminación de los reactivos debe realizarse de acuerdo con la normativa local.

17. Solución de problemas

Cualquier desviación de las instrucciones de operación puede conducir a resultados de tinción inferior o a ninguna tinción en absoluto. Consulte las instrucciones de uso de la sonda y el kit ZytoVision correspondientes para obtener más información.

18. Literatura

- Kievits T, et al. (1990) Cytogenet Cell Genet 53: 134-6.
- Wilkinson DG: In Situ Hybridization, A Practical Approach, Oxford University Press (1992) ISBN 0 19 963327 4.

INDICACIÓN AL CONSUMIDOR

1. Por cualquier información puede consultar al siguiente teléfono: (011) 4555-4601 en el horario de 9.00 a 18.00 de Lunes a Viernes. Personal de BIOARS S.A. estará a vuestra disposición.
2. La mercadería viaja por cuenta y riesgo del destinatario. Todo reclamo será atendido según lo prevee el "Manual de procedimiento para reclamos técnicos y devolución de mercadería" que BIOARS S.A. pone a disposición del Cliente.

Establecimiento elaborador: ZytoVision GmbH, Fischkai 1, 27572 Bremerhaven (Alemania).
Establecimiento Importador: BIOARS S.A. - Estomba 961/965 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Director Técnico: Dra. Claudia E. Etchevés - Bioquímica- Matrícula Nacional N° 7028
Uso Profesional Exclusivo. Autorizado por la A.N.M.A.T. N°
Certificado: 008428

Marcas registradas:
ZytoVision®, FlexISH® and Zytolight® son marcas registradas de ZytoVision GmbH.

ZytoVision GmbH
Fischkai 1
27572 Bremerhaven/ Germany
Phone: +49 471 4832-300
Fax: +49 471 4832-509
www.zytovision.com
Email: info@zytovision.com

Nuestros expertos están disponibles para responder a sus preguntas.
Por favor contactar help@zytovision.com

ZYTOVISION

ZytoLight
SPEC PHF1 Dual Color
Break Apart Probe

REF Z-2215-50

5 (0.05 ml)

Para la detección cualitativa de las translocaciones que implican el gen PHF1 en 6p21.32 por hibridación fluorescente in situ (FISH)



Dispositivo médico de diagnóstico in vitro
Según la directiva de la UE 98/79 / EC

1. Uso previsto

ZytoLight SPEC PHF1 Dual Color Break Apart Probe (PL173) está destinada a ser utilizada para la detección cualitativa de translocaciones que implican el gen PHF1 en 6p21.32 en muestras fijadas in situ (FISH). La sonda está destinada a ser utilizada en combinación con el ZytoLight FISH-Tissue Implementation Kit (Prod. No. Z-2028-5/-20). La interpretación de los resultados debe hacerse dentro del contexto de la historia clínica del paciente con respecto a los datos clínicos y patológicos adicionales del paciente por un patólogo cualificado.

2. Relevancia Clínica

Se sabe que la proteína PHF1 afecta procesos, tales como el desarrollo y la proliferación celular; a través de la modulación de la metilación de la histona H3.

Los tumores estromales endometriales (ESTs) son los segundos tumores mesenquimales puros más comunes del útero. Los ESTs racionales pueden plantear retos diagnósticos particularmente cuando exhiben variantes de apariencia histológica, involucran sitios extrauterinos o se presentan como metástasis. Varios reordenamientos que implican los genes JAZF1, PHF1 o YWHAE han sido identificados en ESTs, cuya detección puede ser útil en el diagnóstico diferencial de estos tumores. Se encontraron reordenamientos de PHF1 en los sarcomas del estroma endometrial pero no en los nódulos del estroma endometrial o en los sarcomas endometriales indiferenciados.

Además, los reordenamientos recurrentes del gen PHF1 también se han detectado en hasta el 85% de los tumores fibromixoides osificantes (OFMTs) incluyendo casos benignos y malignos.

Por lo tanto, FISH análisis para la detección de PHF1 translocación también puede servir como una herramienta de diagnóstico para identificar OFMT casos.

3. Principio del ensayo

La técnica de hibridación in situ por fluorescencia (FISH) permite la detección y visualización de secuencias específicas de ácidos nucleicos en preparaciones celulares. Los fragmentos de DNA marcados fluorescentemente, las denominadas sondas FISH, y sus cadenas de DNA diana complementarias en las preparaciones se co-desnaturalizan y posteriormente se vuelven a unir durante la hibridación. Posteriormente, los fragmentos de sonda inespecíficos y no unidos se eliminan mediante etapas de lavado rigurosas. Después de la contraincubación del DNA con DAPI, se visualizan fragmentos de sonda hibridados usando un microscopio de fluorescencia equipado con filtros de excitación y emisión específicos para los fluorocromos con los cuales los fragmentos de sonda FISH han sido marcados directamente.

4. Reactivos suministrados

ZytoLight SPEC PHF1 Dual Color Break Apart Probe está compuesta por:

- Polinucleótidos marcados con ZyGreen (excitación 503 nm/emisión a 528 nm) (10 ng/μl), cuyas secuencias diana mapean en 6p21.31-p21.32* (chr6:33,406,580-33,863,564) proximal a la región de punto de interrupción de PHF1 (ver Fig. 1).
- Polinucleótidos marcados con ZyOrange (excitación 547 nm/emisión a 572 nm) (4.5 ng/μl), cuyas secuencias diana mapean en 6p21.32* (chr6:33,121,529-33,317,357) distal a la región de punto de interrupción de PHF1 (ver Fig. 1).
- Buffer de hibridación basado en formamida

* Según la Asamblea del Genoma Humano GRCh37 / hg19

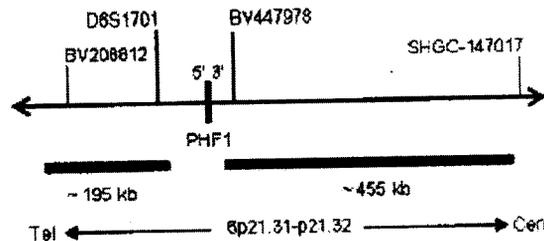


Fig. 1: Mapa de la sonda SPEC PHF1 (No a escala)

ZytoLight SPEC PHF1 Dual Color Break Apart Probe. Está disponible en una presentación

- Z-2215-50: 0.05 ml (5 reacciones de 10 μl cada una)

5. Materiales requeridos pero no suministrados

- ZytoLight FISH-Tissue Implementation Kit (Prod. No. Z-2028-5/-20)
- Muestras de control positivo y negativo
- Portaobjetos para microscopio, cargados positivamente
- Baño de agua (37°C, 98°C)
- Placa caliente o hibridador
- Hibridador o cámara de humedad en el horno de hibridación
- Pipetas ajustables (10 μl, 25 μl)
- Jarras o baños de tinción
- Cronómetro
- Termómetro calibrado
- Etanol o alcohol reactivo
- Xileno
- Agua desionizada o destilada
- Cubreobjetos (22 mm x 22 mm, 24 mm x 60 mm)
- Adhesivo de goma, ej., Fixogum Rubber Cement (Prod. No. E-4005-50/-125) o similar
- Microscopio de fluorescencia con mantenimiento adecuado (400-1000 x)
- Aceite de inmersión aprobado para microscopía de fluorescencia
- Filtros apropiados

6. Almacenamiento y manipulación

Conservar a 2-8°C en posición vertical y protegido de la luz. Utilizar protegido de la luz. Volver a las condiciones de almacenamiento inmediatamente después del uso. No utilice reactivos más allá de la fecha de caducidad indicada en la etiqueta. El dispositivo es estable hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta cuando se maneja en adecuadamente.

7. Advertencias y precauciones

- ¡Lea las instrucciones de uso antes de utilizar!
- ¡No utilice los reactivos después de haber alcanzado la fecha de caducidad!
- Este producto contiene sustancias (en bajas concentraciones y volúmenes) que son perjudiciales para la salud y potencialmente infecciosas. Evite cualquier contacto directo con los reactivos. Tome las medidas de protección apropiadas (use guantes desechables, gafas protectoras y prendas de laboratorio!).
- Si los reactivos entran en contacto con la piel, enjuague inmediatamente con abundante cantidad de agua.
- Una hoja de datos de seguridad del material está disponible a petición del profesional usuario.
- No reutilice los reactivos.
- Evite la contaminación cruzada de las muestras ya que esto puede dar lugar a resultados erróneos.
- La sonda no debe ser expuesta a la luz, especialmente la luz fuerte, durante un período de tiempo más largo, es decir, todos los pasos deben ser logrados, en lo posible, en la oscuridad y / o utilizando contenedores a prueba de luz!

Indicaciones de peligro y precaución:

Peligro



H351	Se sospecha que causa cáncer.
H360FD	Puede dañar la fertilidad. Puede dañar al feto.
H373	Puede causar daño a los órganos por exposición prolongada o repetida.
P201	Obtenga instrucciones especiales antes de usar.
P202	No manipular hasta que se hayan leído y comprendido todas las precauciones de seguridad.
P260	No respirar el polvo/el humo/el gas/la niebla/los vapores/el aerosol.
P280	Use guantes de protección/ropa de protección/protección ocular/protección facial.
P308+P313	En caso de exposición o peligro: Consulte a un médico.
P405	Almacene cerrado.

8. Limitaciones

- Para uso diagnóstico in vitro.
- Sólo para uso profesional.
- La interpretación clínica de cualquier tinción positiva, o su ausencia, debe realizarse dentro del contexto de la historia clínica, morfología, otros criterios histopatológicos y otras pruebas diagnósticas. Es responsabilidad de un patólogo calificado familiarizarse con las sondas FISH, reactivos, paneles de diagnóstico y métodos utilizados para producir la preparación teñida. La tinción debe realizarse en un laboratorio certificado y con licencia bajo la supervisión de un patólogo responsable de revisar las muestras teñidas y asegurar la idoneidad de los controles positivos y negativos.
- La tinción de la muestra, especialmente la intensidad de la señal y la tinción de fondo, depende de la manipulación y procesamiento de la muestra antes de la tinción. La incorrecta fijación, congelación, descongelación, lavado, secado, calentamiento, seccionamiento o contaminación con otros especímenes o fluidos pueden producir artefactos o resultados falsos. Los resultados inconsistentes pueden resultar de las variaciones en los métodos de fijación y de inclusión, así como de las irregularidades inherentes dentro de la muestra.
- La sonda debe utilizarse únicamente para detectar los loci descritos en 4. "Reactivos suministrados".
- El rendimiento se validó utilizando los procedimientos descritos en estas instrucciones de uso. Las modificaciones a estos procedimientos pueden alterar el rendimiento y tienen que ser validados por el usuario.

Rev. 6.1

9. Sustancias interferentes

Las células sanguíneas presentes en la muestra pueden exhibir autofluorescencia que dificulte el reconocimiento de la señal.

Los siguientes fijadores son incompatibles con FISH:

- Fijador de Bouin
- Fijador B5
- Fijadores ácidos (por ejemplo, ácido picrico)
- Fijador de Zenker
- Alcoholes (cuando se utilizan solos)
- Cloruro de mercurio
- Fijador Formaldehído/zinc
- Fijador DE Hollande
- Formalina no-tamponada

10. Preparación de las muestras

Recomendaciones:

- Fijación en formol tamponado neutro al 10% durante 24 h a temperatura ambiente (15°C-25°C).
- Tamaño de la muestra $\leq 0.5 \text{ cm}^3$.
- Utilice parafina de primera calidad.
- La incrustación debe realizarse a temperaturas inferiores a 65 ° C.
- Prepare secciones de microtomo de 2-4 μm .
- Utilice portaobjetos de microscopio con carga positiva.
- Fijar durante 2-16 h a 50-60 ° C.

11. Tratamiento preparatorio del dispositivo

El producto está listo para usar. No se requiere reconstitución, mezcla o dilución. Llevar la sonda a temperatura ambiente (18-25 ° C) antes de usar, protegerla de la luz. Antes de abrir el vial, mezcle agitando vórtex y centrifugar brevemente.

12. Procedimiento del ensayo

Pretratamiento de la muestra

Realice el pretratamiento de la muestra (desparafinado, proteólisis) de acuerdo con las instrucciones de uso del ZytoLight FISH-Tissue Implementation Kit.

Desnaturalización e hibridación

1. Pipete 10 μl de la sonda sobre cada muestra pretratada.
2. Cubra las muestras con un cubreobjetos de 22 mm x 22 mm (evite las burbujas atrapadas) y selle el cubreobjetos.

Se recomienda el uso de adhesivo de goma (por ej., Fixogum) para el sellado.

3. Coloque los portaobjetos sobre una placa caliente o un hibridador y desnaturalizar las muestras por 10 min a 75°C.
4. Transfiera el portaobjetos a una cámara de humedad e hibridar durante toda la noche a 37 ° C (por ejemplo, en un horno de hibridación).

Es esencial que las muestras no se sequen durante el paso de hibridación.

Realizar el procesamiento post-hibridación (lavado, contra-tinción, microscopía de fluorescencia) de acuerdo con las instrucciones de uso del ZytoLight FISH-Tissue Implementation Kit.

2/4

IF-2019-05704615-APN-DNPM#ANMAT 05/04/2017

13. Interpretación de los resultados

Con el uso de conjuntos de filtros apropiados, las señales de hibridación de la sonda aparecen en verde (proximal a la región de punto de interrupción PHF1) y naranja (distal a la región de punto de interrupción PHF1).

Situación normal: En interfaces de células normales o células sin una translocación que implica la banda 6p21.32, aparecen dos señales de fusión verde/naranja (Ver Fig. 2).

Situación anómala: Un locus 6p21.32 afectado por una translocación se indica mediante una señal verde separada y una señal naranja separada (Ver Fig. 2).

Las señales superpuestas pueden aparecer como señales amarillas

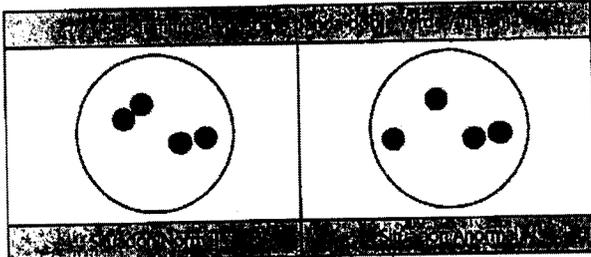


Fig. 2: Resultados esperados en núcleos normales y anómalos

Se puede observar otra distribución de la señal en algunas muestras anormales, lo que podría dar como resultado un patrón de señal diferente al descrito anteriormente, que indica reordenamientos variantes. Patrones de señal inesperados deben ser investigados más a fondo.

Tener en cuenta:

- Debido a la cromatina descondensada, las señales FISH individuales pueden aparecer como pequeños grupos de señales. Por lo tanto, dos o tres señales del mismo tamaño, separadas por una distancia ≤ 1 diámetro de la señal, deben contarse como una señal.
- No evalúe los núcleos superpuestos.
- No cuente los núcleos sobre-digeridos (reconocidos por las áreas oscuras visibles dentro de los núcleos).
- No cuente núcleos con fuerte auto-fluorescencia, lo que dificulta el reconocimiento de la señal.
- Un resultado negativo o inespecífico puede ser causado por múltiples factores (véase el capítulo 17).
- Con el fin de interpretar correctamente los resultados, el usuario debe validar este producto antes de su uso en los procedimientos de diagnóstico de acuerdo con directrices nacionales y / o internacionales.

14. Procedimientos de Control de Calidad Recomendados

Con el fin de monitorear el desempeño correcto de los especímenes procesados y los reactivos de prueba, cada ensayo debe ir acompañado de controles internos y externos. Si los controles internos y / o externos fallan en demostrar la tinción apropiada, los resultados con las muestras del paciente deben ser considerados inválidos.

Control interno: Células no neoplásicas dentro de la muestra que exhiben patrón de señal normal, por ejemplo, fibroblastos.

Control externo: muestras de control positivas y negativas validadas.

15. Características de Desempeño

Precisión: La localización de la hibridación de la sonda se evaluó sobre la extensión de la metafase de un varón cariotípicamente normal. En todas las muestras probadas, la sonda se hibridó únicamente con los loci esperados. No se observaron señales adicionales o hibridaciones cruzadas. Por lo tanto, la precisión se calculó que era del 100%.

Sensibilidad analítica: Para la evaluación de la sensibilidad analítica, la sonda se evaluó sobre la extensión metafase de varones cariotípicamente normales. Todos los núcleos mostraron el patrón de señal normal en todas las muestras ensayadas. Por lo tanto, la sensibilidad analítica se calculó que era del 100%.

Especificidad analítica: Para la evaluación de la especificidad analítica, la sonda se evaluó sobre la extensión de la metafase de varones cariotípicamente normales. En todos los especímenes probados, todas las señales se hibridaron únicamente con los loci objetivos esperados y no en otros loci. Por lo tanto, la especificidad analítica se calculó que era del 100%.

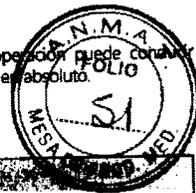
Rev. 6.1

16. Eliminación de desechos

La eliminación de los reactivos debe realizarse de acuerdo con la normativa local.

17. Solución de problemas

Cualquier desviación de las instrucciones de operación puede causar a resultados de tinción inferior o a ninguna tinción en absoluto.



Señales débiles o ninguna señal en absoluto

No hay secuencias diana disponibles	Utilizar controles apropiados
La muestra de células o tejidos no ha sido fijada correctamente	Optimizar el tiempo de fijación y el fijador o aplicar un paso posterior a la fijación como se describe en el "procedimiento de ensayo" del manual de <u>ZytoLight FISH-Tissue Implementation Kit</u>
Incorrecto pretratamiento térmico, hibridación, proteólisis, desnaturalización o temperatura de lavado riguroso	Comprobar la temperatura de todos los dispositivos técnicos utilizados, utilizando un termómetro calibrado
Pretratamiento proteolítico realizado correctamente	Optimice el tiempo de incubación de pepsina, aumentar o disminuir si es necesario
Evaporación de la sonda	Cuando se utiliza un hibridador, el uso de las franjas húmedas / tanques llenos de agua es obligatorio. Cuando se utiliza un horno de hibridación, se requiere el uso de una cámara de humedad. Además, el cubreobjetos debe sellarse completamente, por ejemplo, con Fixogum, para evitar el secado de la muestra durante la hibridación.
Stringency wash buffer de baja concentración	Revise la concentración del Stringency wash buffer
Soluciones de deshidratación viejas	Prepare soluciones dehidratación frescos
Microscopio de fluorescencia mal ajustado	Ajuste correctamente
Sets de filtros utilizados inapropiados	Utilice sets de filtros apropiados para los fluorocromos de la sonda. Los sets de filtros de paso triple proporcionan menos luz en comparación con los sets de filtros de paso simple o doble. En consecuencia, las señales pueden parecer más débiles utilizando estos sets de filtros de paso triple.
Un haz de luz demasiado fuerte al manejar sondas / portaobjetos	Realizar los pasos de hibridación y lavado en la oscuridad

Morfología del tejido degradada

La muestra de células o tejidos no ha sido fijada correctamente	Optimizar el tiempo de fijación y el fijador o aplicar un paso de fijación posterior como se describe en ("procedimiento de ensayo") del manual del <u>ZytoLight FISH-Tissue Implementation Kit</u>
Pretratamiento proteolítico no realizado correctamente	Optimice el tiempo de incubación de pepsina
Secado insuficiente antes de la aplicación de la sonda	Extienda el secado al aire

3/4

05/04/2017

IF-2019-05704615-APN-DNPM#ANMAT

Señales de hibridación cruzada; background (fondo) ruidoso

Causa Posible	
Desparafinado incompleto	Utilice soluciones frescas; Compruebe la duración del desparafinado
Tratamiento proteolítico muy fuerte	Optimice el tiempo de incubación de pepsina
Volumen de la sonda por área demasiado alta	Reduzca el volumen de la sonda por sección / área, distribuir la sonda gota a gota para evitar la concentración local
Los portaobjetos se enfriaron a temperatura ambiente antes de la hibridación	Transfiera los portaobjetos rápidamente a 37 ° C
Stringency wash buffer demasiado concentrado	Revise la concentración del Stringency Wash Buffer
Temperatura de lavado después de la hibridación demasiado baja	Compruebe la temperatura; Aumente si es necesario
Deshidratación de los cortes entre las etapas individuales de incubación	Evite la deshidratación sellando los portaobjetos y realizando la incubación en ambiente húmedo

Causa Posible	
Espesor inapropiado de los cortes de tejido	Prepare secciones de 2-4 µm con microtomo

Muestra flotando fuera del portaobjetos

Causa Posible	
Recubrimiento del portaobjetos inadecuado	Utilice portaobjetos adecuados (cargados positivamente)
Pretratamiento proteolítico demasiado fuerte	Acorte el tiempo de incubación de pepsina

Causa Posible	
Baja concentración de DAPI	Use DAPI/DuraTect-Solution (ultra) (Prod. No. MT-0008-0.8) en su lugar
Tiempo de incubación con DAPI demasiado corto	Ajustar el tiempo de incubación con DAPI

INDICACIÓN AL CONSUMIDOR

- Por cualquier información puede consultar al siguiente teléfono: (011) 4555-4601 en el horario de 9.00 a 18.00 de Lunes a Viernes. Personal de BIOARS S.A. estará a vuestra disposición.
- La mercadería viaja por cuenta y riesgo del destinatario. Todo reclamo será atendido según lo prevee el "Manual de procedimiento para reclamos técnicos y devolución de mercadería" que BIOARS S. A. pone a disposición del Cliente.

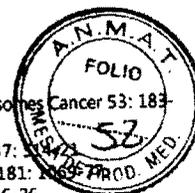
Establecimiento elaborador: ZytoVision GmbH, Fischkai 1, 27572 Bremerhaven (Alemania).
 Establecimiento Importador: BIOARS S.A. - Estomba 961/965 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
 Director Técnico: Dra. Claudia E. Etchevés - Bioquímica- Matrícula Nacional N° 7028
 Uso Profesional Exclusivo. Autorizado por la AN.M.A.T. N° Certificado: 008428

Rev. 6.1

4/4

18. Literatura

- Antonescu CR, et al. (2014) Genes Chromosomes Cancer 53: 183-93.
- D'Angelo E, et al. (2013) Am J Surg Pathol 37: 1-10.
- Gebre-Medhin S, et al. (2012) Am J Pathol 181: 1-10.
- Hodge JC, et al. (2016) J Mol Diagn 18: 516-26.
- Micci F, et al. (2006) Cancer Res 66: 107-12.



Marcas registradas:
 ZytoVision® and ZytoLight® son marcas registradas de ZytoVision GmbH.

ZytoVision GmbH
 Fischkai 1
 27572 Bremerhaven/ Germany
 Phone: +49 471 4832-300
 Fax: +49 471 4832-509
www.zytovision.com
 Email: info@zytovision.com

Nuestros expertos están disponibles para responder a sus preguntas.
 Por favor contactar: help@zytovision.com

05/04/2017

IF-2019-06704615-APN-DNPM#ANMAT



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-05704615-APN-DNPM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 29 de Enero de 2019

Referencia: Rotulos e Ins. de Uso - Bioars S.A.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.01.29 14:09:22 -03'00'

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2019.01.29 14:09:23 -03'00'