



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

Disposición

Número:

Referencia: 1-0047-3110-001840-23-8

VISTO el Expediente N° 1-0047-3110-001840-23-8 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y:

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones Biocientifica SA 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, Nombre descriptivo: Kit de RT-qPCR.

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, Nombre descriptivo: Kit de RT-qPCR de acuerdo con lo solicitado por Biocientífica SA 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-2023-101137172-APN-INPM#ANMAT .

ARTÍCULO 3°.- En los rótulos e instrucciones de uso autorizados deberá figurar la leyenda "Autorizado por la ANMAT PM 78-234 ", 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: Kit de RT-qPCR

Marca comercial: Biocientífica

Modelos:

Schep Flurona Type

Indicación/es de uso:

El kit Schep Flurona Type está diseñado para el diagnóstico in vitro de pacientes con o sin síntomas y el seguimiento epidemiológico, mediante la transcripción inversa, amplificación y detección cualitativa de los genes M, NS y N, pertenecientes a los virus de la Influenza A, Influenza B y SARS-CoV-2 respectivamente, utilizando

la tecnología de RT-qPCR, a partir de ARN aislado de muestras respiratorias humanas y saliva.

Forma de presentación: Kit por 15 determinaciones

1. Master Mix FABS: 1 x 240 μ L
2. CP Flurona: 1 x 50 μ L
3. CN-PCR: 1 x 50 μ L

Kit por 50 determinaciones

1. Master Mix FABS: 1 x 780 μ L
2. CP Flurona: 1 x 50 μ L
3. CN-PCR: 1 x 50 μ L

Kit por 100 determinaciones

1. Master Mix FABS: 2 x 780 μ L
2. CP Flurona: 2 x 50 μ L
3. CN-PCR: 2 x 50 μ L

Período de vida útil y condición de conservación: 6 meses – Conservar entre -18°C y -25°C protegido de la luz. Se recomienda no descongelar más de cinco veces. Una vez abiertos los reactivos pueden conservarse hasta la fecha de caducidad indicada, siempre que se almacenen bajo las condiciones especificadas y se protejan de las contaminaciones.

Nombre del fabricante:

Biocientífica SA

Lugar de elaboración:

Iturri 232/4 (C1427ADD), Buenos Aires, Argentina

Condición de uso: Uso profesional exclusivo

Expediente N° 1-0047-3110-001840-23-8

N° Identificadorio Trámite: 46981

AM

RÓTULOS

Rótulos externos:

1 - Nombre del producto

Schep Flurona Type

2 - Establecimiento importador y/o elaborador. Nombre del director Técnico, domicilio legal y en caso de productos importados totalmente terminados, acondicionados localmente o fraccionados deberá constar el origen de elaboración

Establecimiento elaborador: Biocientífica S.A.
Iturri 232/4 Buenos Aires
Argentina - CP 1427
Teléfono: 4857-5005

Director Técnico: Bioq. - Farm. Héctor Quiroz

3 - Leyenda "Autorizado por el M.S. y A.S.":

Uso profesional exclusivo. Autorizado por la A.N.M.A.T. PM-78-234


4 - Número de lote o partida:

LOT

5 - Fecha de Vencimiento



6 - Constitución del equipo:

 15 det

 50 det

 100 det

7 - Conformación del equipo

NP16-00S

Contenido

1. Master Mix FABS: 1 x 240 μ L
2. CP Flurona: 1 x 50 μ L
3. CN-PCR: 1 x 50 μ L

NP16-50

Contenido

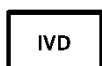
4. Master Mix FABS: 1 x 780 μ L
5. CP Flurona: 1 x 50 μ L
6. CN-PCR: 1 x 50 μ L

NP16-100

Contenido

1. Master Mix FABS: 2 x 780 μ L
2. CP Flurona: 2 x 50 μ L
3. CN-PCR: 2 x 50 μ L

8 - Leyenda “Uso Diagnóstico In-Vitro”



9 - Descripción de la finalidad de uso

Diseñado para el diagnóstico *in vitro* de pacientes con o sin síntomas y el seguimiento epidemiológico, mediante la transcripción inversa, amplificación y detección cualitativa de los genes M, NS y N, pertenecientes a los virus de la Influenza A, Influenza B y SARS-CoV-2 respectivamente, utilizando la tecnología de RT-qPCR, a partir de ARN aislado de muestras respiratorias humanas y saliva.

10 - Descripción de las precauciones



11 - Condiciones de conservación



Rótulos internos:

NP16-00S

1- Master Mix FABS

MMFL

Listo para usar
240 µL

LOT xxxxxxxx

IVD -25°C -18°C

X-XXX-XX

2- CP Flurona

CPFL

Listo para usar
50 µL

LOT xxxxxxxx

IVD -25°C -18°C

X-XXX-XX

3- CN-PCR

CN-PCR

Listo para usar
50 µL

LOT xxxxxxxx

IVD -25°C -18°C

X-XXX-XX

NP16-50

1- Master Mix FABS

MMFL

Listo para usar
780 µL

LOT xxxxxxxx

IVD -25°C -18°C

X-XXX-XX

2- CP Flurona

CPFL

Listo para usar

50 μ L

LOT xxxxxxxx

IVD -25°C -18°C

X-XXX-XX

3- CN-PCR

CN-PCR

Listo para usar

50 μ L

LOT xxxxxxxx

IVD -25°C -18°C

X-XXX-XX

NP16-100

1- Master Mix FABS

MMFL

Listo para usar

780 μ L

LOT xxxxxxxx

IVD -25°C -18°C

X-XXX-XX

2- CP Flurona

CPFL

Listo para usar

50 μ L

LOT xxxxxxxx

IVD -25°C -18°C

X-XXX-XX

3- CN-PCR

CN-PCR


Listo para usar

50 µL

LOT

xxxxxxx

IVD

-25°C  -18°C



X-XXX-XX

Proyecto de manual de instrucciones

1 - Nombre comercial del producto

Schep Flurona Type

2 - Descripción de la finalidad de uso del producto

Uso previsto

El kit Schep Flurona Type está diseñado para el diagnóstico *in vitro* de pacientes con o sin síntomas y el seguimiento epidemiológico, mediante la transcripción inversa, amplificación y detección cualitativa de los genes M, NS y N, pertenecientes a los virus de la Influenza A, Influenza B y SARS-CoV-2 respectivamente, utilizando la tecnología de RT-qPCR, a partir de ARN aislado de muestras respiratorias humanas y saliva.

Uso diagnóstico *in vitro*.

Información clínica

El SARS-CoV-2 es un *Betacoronavirus*, subgénero *Sarbecovirus*, que surgió en Wuhan, China, en diciembre de 2019 [1]. El virus, responsable de la enfermedad COVID-19, provocó una ola de infecciones que rápidamente se difundió en todo el mundo; más tarde fue declarada como pandemia por el WHO al principio del 2020 [2,3]. El SARS-CoV-2 se transmite principalmente por microgotas en secreciones que genera una persona infectada al toser, hablar o estornudar y a través del contacto directo con personas infectadas [2,4]. El tiempo de incubación es de 3 a 14 días [2]. La infección por SARS-CoV-2 puede producir dos o más síntomas como fiebre, tos, dolor de garganta, dificultad para respirar, pérdida súbita del olfato, del sabor y fatiga [2, 4, 5]. En la mayoría de los pacientes la infección se manifiesta asintomática o con síntomas de enfermedad febril leve con infiltrados pulmonares irregulares [6]. Algunos pacientes, especialmente mayores o enfermos crónicos, desarrollan el SARS [5]. Los virus de la influenza pertenecen a la familia de los ortomixovirus y son virus envueltos, de ARN segmentado monocatenario con polaridad negativa como genoma. Se clasifican en los tipos A a D. Los virus de la influenza A se dividen en 18 subtipos de hemaglutinina (H1-18) y 11 subtipos de neuraminidasa (N1-11). Los virus de la influenza B, se hallan como dos líneas genéticamente diferentes con circulación en el mundo: Yamagata y Victoria. Los virus de la influenza tipo B y C se aíslan casi exclusivamente de humanos; los de tipo D, de cerdos y ganado; mientras que los virus de influenza A infectan a una amplia variedad de animales de sangre caliente [7-8]. La gripe es una enfermedad infecciosa aguda causada por el virus de la gripe A, B o, en mucha menor medida, el virus de la gripe C y D, que causa síntomas clínicos insignificantes en humanos. Las epidemias y pandemias son causadas principalmente por el virus de la influenza A de origen zoonótico, debido a la deriva antigénica de las moléculas de hemaglutinina y neuraminidasa [7-9]. Los brotes estacionales de gripe ocurren principalmente en los meses de invierno y se esparcen rápidamente originando la infección en un 5-10 % de los adultos y un 20-30% de los niños en todo el mundo, cada año [7,9]. En la primera etapa de la enfermedad, COVID-19 e influenza no pueden ser distinguidas en base a los síntomas clínicos. Del mismo modo, las infecciones con virus de la influenza A y B no pueden ser delimitadas clínicamente [9,10]. Fiebre, tos, dolor de cabeza, escalofríos, dolor muscular y fatiga se describen como los síntomas iniciales más frecuentes en ambos tipos de enfermedad [11]. Coinfecciones con virus de la influenza A y B no son comunes y resultan principalmente nosocomiales [12]. Por otro lado, coinfecciones con virus de la influenza y

virus SARS-CoV-2 son observadas raramente [10]. Sin embargo, el virus de la gripe A aumentó las dificultades de diagnóstico en pacientes infectados con SARS-CoV-2. Además, varios informes recientes de casos han sugerido que las infecciones concurrentes del SARS-CoV-2 con otros patógenos como virus de la influenza y otros coronavirus estacionales pueden influir en la morbilidad y mortalidad de pacientes con COVID-19 [13-17]. Lansbury et al. [18] informó que las coinfecciones virales estaban en el rango del 3% entre las personas infectadas con SARS-CoV-2. Por lo tanto, la presencia o ausencia de una coinfección en casos de COVID-19 se basaría en una identificación correcta y rápida, lo que podría facilitar el enfrentamiento efectivo de los virus y reducir la mortalidad de los pacientes.

Por lo tanto, es crucial detectar la etiología clínica para determinar infecciones de SARS-CoV-2 o de los virus de influenza A o B, y monitorear adecuadamente las coinfecciones en pacientes con COVID-19. El método adecuado para el diagnóstico es la identificación del patógeno por detección de ácidos nucleicos en muestras del tracto respiratorio [11], particularmente la detección de ARN viral mediante la reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa reversa (RT-qPCR) en tiempo real [19-21].

3 – Descripción del principio de acción o aplicación del producto

Fundamento del método

La RT-qPCR es una herramienta innovadora en el estudio de ácidos nucleicos, que se destaca por su alta sensibilidad, reproducibilidad y eficiencia, dando resultados confiables en poco tiempo. La amplificación y detección del material genético por RT-qPCR, provee un método altamente sensible y específico para la detección de los virus de la influenza A y B, y/o del virus SARS-CoV-2.

La detección de virus mediante RT-qPCR requiere la extracción previa del ARN de las muestras. Durante el procedimiento de amplificación y detección, el ARN viral se transcribe a ADN copia (ADNc) mediante una etapa de transcripción reversa, seguida de la reacción en cadena de la polimerasa utilizando cebadores específicos.

El producto amplificado es detectado a partir de la fluorescencia emitida por sondas (oligonucleótidos compuestos por colorantes fluorescentes asociados en el extremo 5' y un quencher en el extremo 3'), que se unen específicamente a la región de interés del material genético durante el proceso de hibridación. Esta tecnología, utilizada para generar la señal, es conocida como “transferencia de energía de resonancia fluorescente”, en la cual la energía se transmite desde el dador fluorescente (emisor) a un receptor (quencher) que cuando se encuentra cercano al dador, apaga la señal. Cuando la ADN polimerasa comienza a extender la secuencia, su actividad nucleasa rompe la unión y separa el fluoróforo del quencher produciendo una señal fluorescente. A medida que progresa la reacción en ciclos repetidos de hibridación-amplificación, la fluorescencia detectada aumenta. En ausencia de la secuencia de interés la sonda no hibrida y la señal fluorescente se mantiene baja.

Para amplificar y detectar el genoma de los virus de la influenza A y B, y del virus SARS-CoV-2, se diseñaron cebadores y sondas específicas. Para el virus de la influenza A se empleó la secuencia del gen M que codifica para la proteína de la Matriz (Segmento 7) y la sonda se marcó con el fluoróforo FAM (verde); para el virus de la influenza B se empleó la secuencia del gen NS que codifica para una proteína No Estructural (Segmento 8) y la sonda se marcó con el fluoróforo JOE (amarillo); y para el virus SARS-CoV-2 se empleó la secuencia del gen N que codifica para la proteína de la Nucleocápside y la sonda se marcó con el fluoróforo TxRed (Naranja). Para el caso de los genes de influenza, se utilizó un doble quencher para disminuir la interferencia entre la emisión de fluorescencia basal de las sondas que detectan agentes que corresponden a la misma especie. Para la detección de material humano (control positivo de extracción) se empleó la secuencia del gen Rnasa P que codifica para la proteína de la Ribonucleasa P humana y la sonda se marcó con el fluoróforo Cy5 (rojo).

El kit Schep Flurona Type es un test cualitativo multiplex en un solo paso, que provee los reactivos necesarios para la amplificación de regiones específicas de 3 tipos de virus respiratorios. Además, incluye los componentes necesarios para la amplificación del gen RNasa P humana, a modo de control interno, que permite identificar una posible inhibición de la reacción de PCR, detectar inconvenientes en el proceso de extracción y purificación de ácidos nucleicos y verificar el correcto desempeño del kit. El kit además incluye un control positivo para los virus de la influenza A y B y para el virus SARS-CoV-2. El kit utiliza enzimas que sólo son activadas con altas temperaturas, esto reduce la posibilidad de reacciones inespecíficas, a bajas temperaturas, durante la preparación del ensayo.

4 - Relación de todos los componentes provistos con el producto

NP16-00S0	15	determinaciones
NP16-50	50	determinaciones
NP16-100	100	determinaciones

Contenido del kit

Descripción	NP16-00S	NP16-50	NP16-100	Símbolo
1- Master Mix FABS: (tubo marrón), listo para usar	1 x 240 µL	1 x 780 µL	2 x 780 µL	MMFL
2- Control Positivo Flurona: (tubo natural), listo para usar	1 x 50 µL	1 x 50 µL	2 x 50 µL	CPFL
3- CN-PCR: (tubo natural), listo para usar	1 x 50 µL	1 x 50 µL	2 x 50 µL	CN-PCR
4- Manual de instrucciones	1 unidad	1 unidad	1 unidad	---

5 - Descripción de todos los materiales, accesorios, insumos o equipamientos, necesarios y no provistos para su uso con el producto

Materiales y equipamientos requeridos (no provistos por el kit)

- Reactivos para la extracción de ARN.
- Guantes libres de polvo.
- Micropipetas (rango 0,5 µL - 1000 µL).
- Tips con filtro (10 - 1000 µL).
- Minicentrífuga con rotor para tubos de 0,2 y 1,5 mL.
- Tubos de reacción para qPCR.
- Bloque enfriador para tubos de 0,2 y de 1,5 mL.
- Termociclador Rotor-Gene Q, CFX-96 Touch, LineGene 9600 o equivalente con al menos 4 canales.

6 - Instrucciones para su conservación

Condiciones de almacenamiento y conservación del kit

Los reactivos son estables hasta la fecha de vencimiento impresa en los rótulos, no pudiendo ser utilizados con posterioridad. Todos los reactivos deben ser conservados de -18 a -25°C y protegidos de la luz.

Para la utilización de los reactivos, descongelar previamente a 2 – 8 °C no más de 20 minutos. Se recomienda no descongelar más de cinco veces.

Conservación una vez abierto

Una vez abiertos los reactivos pueden conservarse hasta la fecha de caducidad indicada, siempre que se almacenen bajo las condiciones especificadas y se protejan de las contaminaciones.

7 - Precauciones y advertencias sobre su uso

Advertencias y Precauciones

- ~ El procesamiento del ensayo debe llevarse a cabo únicamente por personal profesional calificado, cumpliendo con las buenas prácticas de laboratorio y procedimientos de Biología Molecular.
- ~ No someter el producto a ciclos repetidos de congelado/descongelado.
- ~ Para reducir riesgos de contaminación prepare las muestras y reactivos en áreas de trabajo específicas, separadas y destinadas para cada fin.
- ~ Extremar los cuidados para evitar la contaminación e introducción de sustancias que puedan inhibir la reacción.
- ~ Utilizar tips con filtro y evitar tocar el extremo de la pipeta y los tips con los dedos.
- ~ En caso de daños visibles en los envases, no utilizar el producto.
- ~ El control positivo provisto no constituye material patogénico y no debe utilizarse para verificar el desempeño de otros productos similares del mercado.
- ~ Lea atentamente las instrucciones de uso antes de realizar el ensayo para obtener resultados óptimos.
- ~ No mezclar ni intercambiar los reactivos entre diferentes lotes ni los provenientes de otros fabricantes.
- Verifique la fecha de vencimiento del producto antes de su uso.

Información de seguridad

- ~ Los componentes del kit incluyen sustancias químicas que deben ser tratadas como potencialmente tóxicas.
- ~ Nunca pipetear con la boca.
- ~ Utilizar guantes libres de polvo y equipo de protección biológica. Cumplir las actuales recomendaciones relacionadas con los análisis de los virus de la influenza A y B y del virus SARS-CoV-2 (Ej.: Organización Mundial de la Salud (OMS)).
- ~ Para mayor información contáctese con el elaborador para que se le provea la respectiva hoja de seguridad.

Descartes

Las muestras de pacientes, los controles y los pocillos de reacción usados deben manipularse como desechos infecciosos. Todos los reactivos deben descartarse conforme a las normativas legales.

8 - Orientaciones sobre los cuidados con la muestra biológica objeto de diagnóstico

Condiciones generales para las muestras

El correcto funcionamiento del producto depende de la adecuada extracción y conservación del material genético presente en la muestra. Para ello se debe utilizar un método de extracción apropiado para cada tipo de muestra. Tenga en cuenta las instrucciones del fabricante.

La toma de muestra del material clínico debe ser realizada utilizando material estéril y guantes descartables. El material clínico debe ser recogido en tubos adecuados, libre de nucleasas, para cada tipo de muestra. No descongelar y volver a congelar las muestras.

El guardado de las muestras de ARN debe realizarse exclusivamente en la zona de preparación de muestras y conforme a las recomendaciones universales. BIOCIENTIFICA S.A. recomienda un almacenamiento de las muestras de ARN extraídas entre -18°C y -25°C , idealmente a -80°C . Normalmente, un almacenamiento temporal entre $+4^{\circ}\text{C}$ y $+8^{\circ}\text{C}$ es posible.

Nota: el incorrecto almacenamiento de las muestras de ARN y los procesos repetidos de congelamiento y descongelamiento, pueden dañar el ARN y causar resultados falsos negativos. Se deben cumplir las condiciones correctas de almacenamiento.

9 - Descripción del proceso de medición

Procedimiento

Extracción de ARN

La extracción del ARN de los virus de la influenza A y B y del virus SARS-CoV-2 de muestras clínicas, debe realizarse utilizando métodos manuales o automatizados, con kits de extracción disponibles en el mercado y de acuerdo a los protocolos específicos para cada tipo de muestra.

Preparación del ensayo

Antes de comenzar debe tomar en cuenta las siguientes recomendaciones:

- Todos los componentes del kit deberán descongelarse a temperatura ambiente antes de iniciar.
- Asegúrese de que todos los componentes estén bien mezclados, agitándolos invirtiendo los tubos suavemente (¡no con vortex!) o con pipeteos sucesivos suaves, luego centrifugar brevemente.
- Tenga toda el área, los materiales y equipos disponibles y descontaminados.
- Asegúrese de tener el bloque previamente enfriado para preparar los reactivos.

Siga las instrucciones que se destacan a continuación:

1. Preparar 1 tubo por cada muestra de ARN e identificarlos de manera apropiada.
2. Preparar los tubos para el control positivo (CPFL) y los tubos para el control negativo (CN-PCR) e identificarlos de manera apropiada.
3. Homogeneizar los reactivos del kit y centrifugar brevemente.

Nota: no utilizar vortex.

4. En bloque pre-enfriado, agregar **15 μL** de **Master Mix FABS (MMFL)** a cada tubo correspondiente a las muestras de ARN y controles (CPFL y CN-PCR).
5. Agregar **5 μL** de **CN-PCR**, **5 μL** de **muestras de ARN** y **5 μL** de **CPFL** a los tubos correspondientes.

Nota: para disminuir las probabilidades de contaminación, agregue primero el CN-PCR.

El volumen final debe ser de 20 μL por tubo.

Asegúrese de cerrar/sellar bien los tubos y si es necesario centrifugue brevemente antes de introducir en el instrumento de qPCR.

Condiciones de programación

Proceso	Número de ciclos	Temperatura (°C)	Tiempo	Adquisición
Transcripción reversa	1	55	10 minutos	-----
Desnaturalización inicial	1	95	10 minutos	-----
Ciclos de amplificación	40	95	15 segundos	<i>Sin adquisición</i>
		60	30 segundos	<i>Adquisición en canal verde (FAM), amarillo (JOE), Naranja (TxRed) y rojo (Cy5).</i>

10 - Orientación sobre los procesos de calibración del proceso de medición

No aplica

11 - Descripción de los procedimientos de cálculos y obtención de los resultados de la medición

Análisis de datos e Interpretación de resultados

De manera general, tanto para la detección de los virus de la influenza A y B y del virus SARS-CoV-2, como para el control interno, se ha definido el valor de Ct < 38 como límite para clasificar un resultado como positivo. Si, por el contrario, el valor de Ct obtenido resulta mayor a 38 o no se puede determinar, la muestra se considerará negativa.

Interpretación de resultados de muestras clínicas

	INFLUENZA A - FAM	INFLUENZA B - JOE	SARS-CoV-2 - TxRed	CI - CY5	RESULTADO
	GEN M	GEN NS	GEN N	Rnasa P humana	
MUESTRA	-	-	-	+	Ensayo Válido: negativo para gen M de influenza A, gen NS de influenza B y gen N de SARS-CoV-2
	-	-	-	- / inhibición	Ensayo Inválido: inhibición de PCR o extracción ineficiente. Se sugiere repetir extracción y RT-qPCR
	+	-	-	- /+	Ensayo válido: positivo para gen M de influenza A y negativo para gen NS de influenza B y gen N de SARS-CoV-2
	+	+	-	- /+	Ensayo válido: positivo para gen M de influenza A y gen NS de influenza B y negativo para gen N de SARS-CoV-2

	+	+	+	-/+	Ensayo válido: positivo para gen M de influenza A, gen NS de influenza B y gen N de SARS-CoV-2
	-	+	-	-/+	Ensayo válido: positivo para gen NS de influenza B y negativo para gen M de influenza A y gen N de SARS-CoV-2
	-	+	+	-/+	Ensayo válido: positivo para gen NS de influenza B y gen N de SARS-CoV-2 y negativo para gen M de influenza A
	+	-	+	-/+	Ensayo válido: positivo para gen M de influenza A y gen N de SARS-CoV-2 y negativo para gen NS de influenza B
	-	-	+	-/+	Ensayo válido: positivo para gen N de SARS-CoV-2 y negativo para gen M de influenza A y gen NS de influenza B

CI: Control Interno (detección del gen RNasa P humana).

IMPORTANTE:

Las secuencias sobre las que fueron diseñados los cebadores y sondas son regiones altamente conservadas, que muestran baja o nula frecuencia de mutaciones.

Se espera obtener un resultado positivo para el gen RNasa P humana en muestras con material genético de origen humano. Hay ciertas situaciones en las que puede obtenerse un resultado inferior al valor límite fijado (por ende, negativo) para las muestras que tienen bajo nivel viral, debido a una baja eficiencia de extracción y/o alta proporción de material humano respecto del nivel de material viral a detectar. A la inversa, para muestras de alta proporción de material viral respecto del nivel de material genético humano el resultado para el Control Interno (RNasa P humana) puede resultar negativo. Un resultado negativo para el gen RNasa P humana para aquellas muestras que resultan positivas para alguno de los virus no invalida el ensayo.

12 - Informaciones sobre las limitaciones del proceso de medición

Limitaciones

- ~ Este kit se ha diseñado exclusivamente para uso en diagnóstico *in vitro*.
- ~ Los resultados deben evaluarse junto con otros datos clínicos disponibles para el médico.
- ~ Este ensayo detecta material viral viable como no viable. El rendimiento del ensayo depende de la cantidad de virus en la muestra.
- ~ Un resultado negativo puede ocurrir si el nivel viral en una muestra está por debajo del límite de detección del ensayo.
- ~ El incumplimiento del procedimiento del ensayo puede afectar negativamente el rendimiento y/o invalidar el resultado del mismo.
- ~ Un resultado falso negativo puede surgir de: recolección, almacenamiento y transporte incorrectos de la muestra o como resultado de la degradación del ARN del virus, la presencia de inhibidores de RT-qPCR, y/o falla al seguir las instrucciones de uso.
- ~ Resultados positivos no descartan co-infecciones con otros patógenos.

13- Orientaciones sobre el control interno de calidad a ser adoptado por el usuario para asegurar el desempeño adecuado del proceso de medición.

Control de calidad

Se deben incluir en cada ensayo controles positivos y negativos (incluidos en el producto).

Control positivo (CPFL): tiene como objetivo validar el ensayo, no pudiendo ser utilizado en forma cuantitativa. El Ct para el control positivo debe ser \leq a 38.

Control negativo (CN-PCR): los resultados deben ser negativos (Ct > 38 o ausente). Un resultado positivo obedece a contaminación y el ensayo debe ser repetido.

Control interno (CI): permite la amplificación de ARN humano y de este modo controlar tanto el sistema de extracción como el de amplificación (presencia de inhibidores, poca eficiencia y/o contaminación).

Para que el ensayo sea válido, es requisito que los resultados para los tres controles sean los correctos, de lo contrario, deberá repetirse el ensayo.

Interpretación de resultados controles

	INFLUENZA A - FAM	INFLUENZA B - JOE	SARS-CoV-2 - TxRed	CI - CY5	RESULTADO
	GEN M	GEN NS	GEN N	Rnasa P humana	
CPFL	+	+	+	-/+	Válido
	-	-	-	-/+	Inválido, se requiere repetición
	+	-	-	-/+	Inválido, se requiere repetición
	+	+	-	-/+	Inválido, se requiere repetición
	-	+	-	-/+	Inválido, se requiere repetición
	-	+	+	-/+	Inválido, se requiere repetición
	+	-	+	-/+	Inválido, se requiere repetición
	-	-	+	-/+	Inválido, se requiere repetición
CN-PCR	-	-	-	-	Válido
	-	-	-	+	Inválido, contaminación
	+	-	-	-/+	Inválido, contaminación
	+	+	-	-/+	Inválido, contaminación
	+	+	+	-/+	Inválido, contaminación
	-	+	-	-/+	Inválido, contaminación
	-	+	+	-/+	Inválido, contaminación
	+	-	+	-/+	Inválido, contaminación
-	-	+	-/+	Inválido, contaminación	

14 - Información sobre los valores de referencia obtenidos en poblaciones sanas o valores demográficos, epidemiológicos, estadísticos, deseables, terapéuticos o tóxicos

N/C

15 - Descripción de las características de desempeño del producto

Rango de detección

Se ensayaron diferentes concentraciones de material genético en un rango entre 10^4 y 10^1 copias/ μ L, por triplicado. La linealidad de respuesta obtenida ($R^2 > 0,98$) para los diferentes tipos de virus respiratorios en el amplio rango de valores de concentración ensayados, indica la utilidad del kit en un rango de concentración de al menos 10^1 copias/ μ L, con valores de Ct entre 17 y 38.

Precisión

- Precisión intra-ensayo (repetitividad): se realizaron 10 réplicas del CPFL. El desvío estándar resultó $< 0,3$ unidades de Ct.
- Precisión inter-ensayo: se realizaron 3 ensayos de 3 réplicas cada uno en 3 días distintos. El desvío estándar entre ellos resultó $< 0,6$ unidades de Ct.
- Precisión inter-lote: se ensayaron 3 réplicas de CPFL con 3 lotes de kits distintos. El desvío estándar resultó $< 0,6$ unidades de Ct.

Sensibilidad analítica

Se ensayaron concentraciones decrecientes de control positivo de influenza A y B, y de control positivo SARS-CoV-2, con el objetivo de hallar aquella concentración para la cual se obtiene un 95% de réplicas con amplificación positiva (límite de detección). Se realizaron 20 réplicas para las concentraciones menores.

Los valores de LOD obtenidos fueron de 5,95 copias/ μ L para los genes M y NS, y 3 copias/ μ L para el gen N.

Especificidad analítica por análisis in silico

Comparación in silico con secuencias conocidas de otros microorganismos

La especificidad analítica está determinada por el análisis *in silico* de los cebadores y las sondas del kit, comparando el grado de coincidencias individuales con las secuencias de otros microorganismos relacionados usando alineamientos de secuencias con BLASTn.

En la Tabla 1, se muestra un resumen de los resultados obtenidos a partir del análisis comparativo *in silico* de cebadores y sondas de los genes M, NS y N de Influenza A, Influenza B y SARS-CoV-2 respectivamente, con secuencias de diferentes agentes infecciosos. Se seleccionaron preferentemente virus que se encuentran relacionados clínica, epidemiológica o filogenéticamente, a aquellos que son detectados por el kit.

Tabla 1: evaluación de especificidad in silico.

Secuencia viral utilizada	Cebadores y sondas específicos		
	Gen M	Gen NS	Gen N
Influenza A H1N1 (MN054515)	Detectable	Negativo	Negativo
Influenza A H3N2 (KY925309)	Detectable	Negativo	Negativo
Influenza B Yamagata (MH080773)	Negativo	Detectable	Negativo
Influenza B Victoria (MT342865)	Negativo	Detectable	Negativo
Parainfluenza 1 (NC_003461.1)	Negativo	Negativo	Negativo
Parainfluenza 4 (KF483663.1)	Negativo	Negativo	Negativo
Bocavirus (NC_012564)	Negativo	Negativo	Negativo
Mumps orthorubulavirus (NC_002200)	Negativo	Negativo	Negativo

MERS (NC_019843.3)	Negativo	Negativo	Negativo
Adenovirus tipo 2 (J01917.1)	Negativo	Negativo	Negativo
Adenovirus tipo 3 (DQ086466.1)	Negativo	Negativo	Negativo
RSV (NC_001803.1)	Negativo	Negativo	Negativo
Rhinovirus A1 (NC_038311.1)	Negativo	Negativo	Negativo
Metapneumovirus (NC_039199.1)	Negativo	Negativo	Negativo
SARS-CoV-2 (NC_045512.2)	Negativo	Negativo	Detectable
Coronavirus OC43 (NC_006213.1)	Negativo	Negativo	Negativo
Coronavirus NL63 (NC_005831.2)	Negativo	Negativo	Negativo
Coronavirus 229E (NC_002645.1)	Negativo	Negativo	Negativo
Enterovirus D68 (NC_038308.1)	Negativo	Negativo	Negativo

Observación: se tomó en cuenta el porcentaje de identidad del alineamiento de los nucleótidos de cebadores y sondas con las secuencias de los agentes infecciosos analizados; un resultado negativo significa que no hay 100% de identidad ni homología significativa con el total de nucleótidos de cada cebador y sonda alineado con las secuencias.

El análisis *in silico* demostró que no existe homología o identidad significativa entre las secuencias de los cebadores y sondas diseñados para la detección de los virus Influenza A y B, y SARS CoV-2 del kit Schep Flurona Type, y de los agentes infecciosos analizados. Las secuencias sobre las que fueron diseñados los cebadores y sondas son regiones altamente conservadas, por ende, los oligos permiten identificar sin ambigüedad aquellos virus y subtipos que conservan dicha secuencia. El estudio demuestra 100% de especificidad analítica *in silico*.

Especificidad analítica por ensayos con el kit Schep Flurona Type (Reacciones Cruzadas)

La especificidad del producto para detectar específicamente el genoma de los virus de influenza A y B y del virus SARS-CoV-2, y no de otros agentes infecciosos, se comprobó frente a un panel de controles positivos de ácidos nucleicos extraídos a partir de muestras que habían sido clasificadas previamente con respecto a su contenido viral. Se analizó el panel utilizando el producto de acuerdo a las instrucciones de uso diseñadas (Tabla 2).

Tabla 2: panel de muestras utilizadas para el análisis de reacciones cruzadas.

Control positivo	Resultado
Virus de Papiloma Humano 16	Negativo
Virus de Papiloma Humano 18	Negativo
Virus Herpes Simplex 1	Negativo
Virus Herpes Simplex 2	Negativo
Citomegalovirus	Negativo
Virus Zika	Negativo
Virus Dengue	Negativo
Virus Chikungunya	Negativo
Virus Epstein Barr	Negativo
Chlamydia Pneumoniae	Negativo
Mycobacterium Tuberculosis	Negativo

El resultado del análisis de amplificación por RT-qPCR empleando controles positivos correspondientes a agentes infecciosos que podrían estar presentes en una muestra, mostraron que no existe reactividad cruzada en la detección.

Interferencias

La presencia de inhibidores de la reacción de PCR presentes en una muestra de material biológico puede causar resultados inciertos. Un signo de inhibición en la reacción de PCR puede ser la falta de amplificación para el control interno y para el producto específico en forma simultánea.

De acuerdo con los resultados del análisis de investigación y desarrollo, las siguientes sustancias están clasificadas como inhibidores de PCR, que además pueden estar presentes en el ARN extraído:

- hemoglobina (que puede estar presente en la muestra de ARN como resultado de una remoción incompleta de biomaterial conteniendo sangre);
- alcohol isopropílico y acetato de metilo (presentes en la muestra de ARN como resultado de una remoción incompleta de la solución de lavado durante el proceso de extracción de ARN);
- impurezas contenidas en el biomaterial de la muestra, como mucus, sangre, elementos de rotura de tejido e inflamación, drogas locales (incluyendo espráis nasales, etc.).

Para reducir el número de inhibidores de PCR, es necesario seguir las reglas de muestreo de material biológico. Si existiera duda sobre la presencia de alta cantidad de inhibidores de PCR en la muestra, se recomienda elegir métodos apropiados de aislamiento de ácidos nucleicos y permitir la remoción máxima de los inhibidores. Los métodos rápidos de aislamiento de ácidos nucleicos no son recomendables.

Desempeño diagnóstico

Sensibilidad y Especificidad Diagnóstica

Se evaluó un panel de 222 muestras de ARN extraído a partir de hisopados de pacientes y de muestras sustitutas. Los hisopados proceden de diversas instituciones nacionales y privadas.

El panel estaba compuesto por 49 muestras positivas para SARS-CoV-2, 49 muestras positivas para Influenza A, 24 muestras positivas para Influenza B, y 100 muestras negativas para todos los virus detectables por este kit.

Test de referencia		Resultados		Sensibilidad	Especificidad
		Schep Flurona Type			
Número de muestras		Positivas	Negativas		
Positivas	122	118	4	96,72%	100%
Negativas	100	0	100		

Los resultados demuestran una alta sensibilidad y especificidad clínica del producto frente a un panel de 222 muestras de pacientes positivos para SARS-CoV-2, Influenza A, Influenza B y de muestras negativas para los 3 virus.

16 - Referencias bibliográficas

1. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. (2020). Nature microbiology, vol. 5, N° 4, p. 536-544.
2. Borges do Nascimento, I. J., von Groote, T. C., O'Mathúna, D. P., Abdulazeem, H. M., Henderson, C., Jayarajah, U., ... & International Task Force Network of Coronavirus Disease 2019 (InterNetCOVID-19). (2020). Clinical, laboratory and radiological characteristics and outcomes of novel coronavirus (SARS-CoV-2) infection in humans: a systematic review and series of meta-analyses. PloS one, 15(9), e0239235.
3. Udugama, B., Kadhiresan, P., Kozlowski, H. N., Malekjahani, A., Osborne, M., Li, V. Y., ... & Chan, W. C. (2020). Diagnosing COVID-19: the disease and tools for detection. ACS nano, 14(4), 3822-3835.
4. Directrices de Laboratorio para la Detección y Diagnóstico de la Infección con el Nuevo Coronavirus 2019 (2019-nCoV) OPS, 2020-02-01.
5. Cheng, M. P., Papenburg, J., Desjardins, M., Kanjilal, S., Quach, C., Libman, M., et al. (2020) Diagnostic Testing for Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus-2: A Narrative Review. Ann Intern Med. 2020 Apr 13

6. Ming, G. y col. (2020) A study on infectivity of asymptomatic SARS-CoV-2 carriers. *Respiratory Medicine* 169-106026.
7. Krammer, F., Smith G. J. D., Fouchier R. A. M., Peiris M., Kedzierska K., Doherty P. C., et al. (2018) Influenza. *Nat Rev Dis Primers*, 4(1):3.
8. Paules, C., Subbarao, K. (2017) Influenza. *Lancet*, 390(10095): 697-708.
9. Tafalla, M., Buijssen, M., Geets, R., & Vonk Noordegraaf-Schouten, M. (2016). A comprehensive review of the epidemiology and disease burden of Influenza B in 9 European countries. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 12(4), 993-1002.
10. Solomon, D. A., Sherman, A. C., & Kanjilal, S. (2020). Influenza in the COVID-19 Era. *Jama*, 324(13), 1342-1343.
11. Faury, H., Courboulès, C., Payen, M., Jary, A., Hausfater, P., Luyt, C., ... & Burrel, S. (2021). Medical features of COVID-19 and influenza infection: A comparative study in Paris, France. *Journal of Infection*, 82(2), e36-e39.
12. Perez-Garcia, F., Vásquez, V., de Egea, V., Catalán, P., Rodríguez-Sánchez, B., & Bouza, E. (2016). Influenza A and B co-infection: a case-control study and review of the literature. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 35(6), 941-946.
13. Wu, X., Cai, Y., Huang, X., et al. (2020) Co-infection with SARSCoV-2 and influenza A virus in patient with pneumonia, China. *Emerg Infect Dis*. 26(6):1324–1326.
14. Nowak, M. D., Sordillo, E. M., Gitman, M. R., et al. (2020) Co-infection in SARS-CoV-2 infected patients: where are influenza virus and rhinovirus/enterovirus? *J Med Virol*. Published online Apr 30; doi: 10.1002/jmv.25953.
15. Lai, C. C., Wang, C. Y., Hsueh, P.R. (2020) Co-infections among patients with COVID-19: the need for combination therapy with non-anti-SARS-CoV-2 agents? *J Microbiol Immunol Infect*. 53(4):505–512.
16. Yu, X., Wei, D., Chen, Y., et al. (2020) Retrospective detection of SARS-CoV-2 in hospitalized patients with influenzalike illness. *Emerg Microbes Infect*. 9(1):1470–1473.
17. Hirotsu, Y., Maejima, M., Shibusawa, M., et al. (2020) Analysis of Covid-19 and non-Covid-19 viruses, including influenza viruses, to determine the influence of intensive preventive measures in Japan. *J Clin Virol*. 129:104543.
18. Lansbury, L., Lim, B., Baskaran, V., et al. (2020) Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and metaanalysis. *J Infect*. 81(2):266–275.
19. Directrices de Laboratorio para la Detección y Diagnóstico de la Infección con el Nuevo Coronavirus 2019 (2019-nCoV) OPS, 2020-02-01
20. WHO Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases. Interim guidance. WHO/COVID-19/laboratory/2020.5, CC BY-NC-SA 3.0 IGO, 2020
21. World Health Organization. (2011). Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza. World Health Organization.

17 - Indicaciones al consumidor

Elaborado por : Biocientífica S.A.

Iturri 232/4 (C1427ADD) Buenos Aires - Argentina

Tel: (54-11) 4857-5005 – Fax (54-11) 4857-1004

Director Técnico: HectorM. Quiroz, Bioq – Farm

Uso Profesional Exclusivo. Aprobado por ANMAT PM-78-234

Soporte técnico

En caso de problemas técnicos, puede obtener asistencia a technical_assistance@biocientifica.com.ar

Resolución de problemas

1.- Señal de fluorescencia ausente en muestras positivas. ARN blanco no detectado en muestras positivas.	
Posibles causas	Acciones a tomar
Condiciones de toma, transporte o almacenaje de muestras inapropiadas	Consulte la sección “Condiciones generales para las muestras”, que define las condiciones óptimas.
	Compruebe el periodo de tiempo transcurrido entre toma de muestra y su análisis.
Problemas durante la fase de extracción del material genético	Verifique que las muestras se han mezclado adecuadamente antes de su extracción.
	Si se realiza la extracción en forma manual, respete el número de lavados, temperatura y tiempos de incubación correspondientes siguiendo las instrucciones del fabricante.
	Compruebe que el producto y protocolo de extracción sea adecuado para la muestra en cuestión.
El producto se ha descongelado excesivas veces	Verifique si ha respetado las instrucciones de la sección “Advertencias y Precauciones”.
El producto ha permanecido a temperatura ambiente o mayor por un tiempo prolongado	Compruebe que los componentes regresan a -20°C inmediatamente luego de su uso.
	Planifique el ensayo para optimizar el tiempo de exposición de los reactivos a temperatura ambiente. Use un bloque frío cuando distribuya los reactivos.
	Compruebe que los componentes no se han expuesto a temperaturas altas para su descongelado.
Tiempo de almacenaje del producto inapropiado	Consulte la sección “Condiciones de almacenamiento y conservación del kit”, que define las condiciones óptimas de conservación y almacenaje del producto.
Error en la distribución de reactivos y muestras	Compruebe la calibración de pipetas.
	Verifique que se hayan utilizado los volúmenes correctos.
Contaminación durante el experimento	Descontaminar el bloque enfriador con luz UV.
	Solo personal adecuadamente capacitado debe utilizar el equipamiento y productos de Biología Molecular.
Error de programación en el aparato de qPCR	Verifique que todos los parámetros de programación introducidos sean correctos de acuerdo a la sección “Condiciones de programación”.
	Compruebe el rendimiento técnico de su equipo.
	En caso de Rotor Gene, compruebe que el carrusel esté bloqueado.
Error de análisis de resultados	Verifique los parámetros utilizados para el análisis de datos. En caso de Rotor Gene, consultarla sección “Análisis de datos e interpretación de resultados”.
	Compruebe que se han cumplido TODAS las condiciones de interpretación en la Sección “Análisis de datos e interpretación de resultados”.

2.-Señal de fluorescencia ausente en Control Interno.

Problemas durante la fase de extracción	Si se realiza la extracción en forma manual, respete el número de lavados, temperatura y tiempos de incubación correspondientes.
	Compruebe que el producto y protocolo de extracción sea adecuado para la muestra en cuestión.
Las muestras parecen inhibidas	Verifique la utilización de un kit de extracción apropiado para el tipo de muestras utilizado y repita el procedimiento.
3.- Señal de Fluorescencia detectada en Control Negativo.	
Contaminación de reactivos	Verificar que se utilizaron puntas diferentes para agregar cada muestra.
	Evitar mezclar los diferentes componentes del kit.
	Descartar los reactivos que se comprueben que están contaminados.
Error de programación del aparato	Controlar la posición de muestras y controles en el aparato.
Contaminación del área de trabajo	Descontaminar y limpiar adecuadamente todas las áreas implicadas en la preparación de muestras y/o reactivos.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: BIOCIENTIFICA S.A. rótulos e instrucciones de uso

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 19 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.08.30 08:11:33 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.08.30 08:11:34 -03:00



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

Certificado - Redacción libre

Número:

Referencia: 1-0047-3110-001840-23-8

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

Expediente Nº 1-0047-3110-001840-23-8

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que de acuerdo con lo solicitado por Biocientífica SA ; 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: Kit de RT-qPCR

Marca comercial: Biocientífica

Modelos:

Schep Flurona Type

Indicación/es de uso:

El kit Schep Flurona Type está diseñado para el diagnóstico in vitro de pacientes con o sin síntomas y el seguimiento epidemiológico, mediante la transcripción inversa, amplificación y detección cualitativa de los genes M, NS y N, pertenecientes a los virus de la Influenza A, Influenza B y SARS-CoV-2 respectivamente, utilizando la tecnología de RT-qPCR, a partir de ARN aislado de muestras respiratorias humanas y saliva.

Forma de presentación: Kit por 15 determinaciones

1. Master Mix FABS: 1 x 240 µL
2. CP Flurona: 1 x 50 µL
3. CN-PCR: 1 x 50 µL

Kit por 50 determinaciones

1. Master Mix FABS: 1 x 780 µL
2. CP Flurona: 1 x 50 µL
3. CN-PCR: 1 x 50 µL

Kit por 100 determinaciones

1. Master Mix FABS: 2 x 780 µL
2. CP Flurona: 2 x 50 µL
3. CN-PCR: 2 x 50 µL

Período de vida útil: 6 meses – Conservar entre -18°C y -25°C protegido de la luz. Se recomienda no descongelar más de cinco veces. Una vez abiertos los reactivos pueden conservarse hasta la fecha de caducidad indicada, siempre que se almacenen bajo las condiciones especificadas y se protejan de las contaminaciones.

Nombre del fabricante:

Biocientifica SA

Lugar de elaboración:

Iturri 232/4 (C1427ADD), Buenos Aires, Argentina

Grupo de Riesgo: Grupo D

Condición de uso: Uso profesional exclusivo

Se extiende el presente Certificado de Autorización e Inscripción del PRODUCTO PARA DIAGNÓSTICO IN VITRO PM 78-234 , con una vigencia de cinco (5) años a partir de la fecha de la Disposición autorizante.

Expediente N° 1-0047-3110-001840-23-8

N° Identificadorio Trámite: 46981

AM

Digitally signed by Gestion Documental Electronica

Date: 2023.09.08 09:04:04 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica

Date: 2023.09.08 09:04:05 -03:00