



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
e Institutos
A. N. M. A. T

DISPOSICIÓN N° **3300**

BUENOS AIRES

05 ABR. 2017

VISTO, el expediente n° 1-47-3110-3257/16-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e.I (DIVISIÓN DIAGNÓSTICA) solicita autorización para la venta a laboratorios de análisis clínicos de los Productos para diagnóstico de uso "in Vitro" denominados **1) Sirolimus /** Test inmunológico in vitro para la determinación cuantitativa del Sirolimus en sangre total, para la monitorización de pacientes con trasplantes renales bajo tratamiento con Sirolimus. Para su empleo en analizadores automáticos Elecsys y Cobas e. **2) Sirolimus CalSet /** Calibradores para el ensayo Sirolimus.

Que a fs. 128 consta el informe técnico producido por el Servicio de Productos para Diagnóstico que establece que los productos reúnen las condiciones de aptitud requeridas para su autorización.

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

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



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
e Institutos
A. N. M. A. T

DISPOSICIÓN N°

3300

Que se actúa en virtud a las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y por el Decreto N° 101 de fecha 16 de diciembre de 2015.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase la venta a laboratorios de análisis clínicos de los Productos para diagnóstico de uso "in Vitro" denominados: **1) Sirolimus / Test** inmunológico in vitro para la determinación cuantitativa del Sirolimus en sangre total, para la monitorización de pacientes con trasplantes renales bajo tratamiento con Sirolimus, para su empleo en analizadores automáticos Elecsys y Cobas e, y **2) Sirolimus CalSet / Calibradores** para el ensayo Sirolimus; que serán elaborados por ROCHE DIAGNOSTICS GmbH, Sandhofer Str. 116, 68305 Mannheim, (Alemania) e importados por PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e.I (DIVISIÓN DIAGNÓSTICA a expenderse en: 1) cantidad suficiente para 100 determinaciones; 2) Pack conteniendo 6 envases de 1,0 ml (SRL Cal1: 3 botellas, cada una por 1,0 ml de calibrador 1 y SRL Cal2: 3 botellas, cada una por 1,0 ml de calibrador 2) cuya composición se detalla a fojas 58 con un período de vida útil de: 1) 15 (QUINCE) meses desde la fecha de elaboración, conservado entre 2 a 8°C y 2) 21 (VEINTIUNO) meses desde la fecha de elaboración, conservado entre 2 a 8°C.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
e Institutos
A. N. M. A. T

DISPOSICIÓN N° 3300

ARTICULO 2º.- Acéptense los rótulos y manual de instrucciones obrantes a fojas 107 a 112, 114 a 119, 121 a 126; y 32 a 39, 41 a 48, 50 a 57, desglosándose las fojas 121 a 126; y 50 a 57 debiendo constar en los mismos que la fecha de vencimiento es la declarada por el elaborador impreso en los rótulos de cada partida.

ARTICULO 3º.- Extiéndase el Certificado correspondiente.

ARTICULO 4º.- LA ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA, se reserva el derecho de reexaminar los métodos de control, estabilidad y elaboración cuando las circunstancias así lo determinen.

ARTICULO 5º.- Regístrese; gírese a Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos, por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágasele entrega de la copia autenticada de la presente Disposición junto con la copia de los proyectos de rótulos , Manual de Instrucciones y el certificado correspondiente. Cumplido, archívese.-

Expediente nº: 1-47-3110-3257/16-0

DISPOSICIÓN N°:

3300

av.

Dr. ROBERTO LEIDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



05 ABR. 2017

330 Cobas

ms_06327974190V1.0

Sirolimus

REF	Σ	SYSTEM
06327974 190	100	MODULAR ANALYTICS E170 cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602

Español

Uso previsto

Test inmunológico in vitro para la determinación cuantitativa del sirolimus en sangre total humana. El test se emplea para la monitorización de pacientes con trasplantes renales bajo tratamiento con sirolimus.

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

Generalidades

El sirolimus (conocido también como rapamicina) es un antibiótico macrocíclico producido por la bacteria *Streptomyces hygroscopicus*. Fue descubierta por primera vez en muestras de tierra tomadas de la Isla de Pascua (Rapa Nui). El sirolimus se desarrolló inicialmente como antifúngico. En 1988 se identificaron sus propiedades inmunodepresoras. La FDA aprobó el sirolimus para su uso en la prevención del rechazo del trasplante de riñón en 1999. Los inhibidores de mTOR tales como el sirolimus y el everolimus proporcionan un medio para reducir la exposición de los pacientes con trasplantes a los inhibidores de la calcineurina, lo cual puede limitar la toxicidad renal en los pacientes que no han recibido un trasplante renal y mejorar la supervivencia a largo plazo del aloinjerto en los pacientes con trasplantes renales.^{1,2}

El sirolimus es un inhibidor de las señales de proliferación y bloquea las señales de transducción inducidas por los factores de crecimiento que median la división celular en respuesta a aloantígenos. Una vez que ha entrado en la célula, el sirolimus se une a la abundante inmunofilina FKBP-12, que también actúa como receptor citosólico para el tacrolimus. El complejo sirolimus-FKBP-12 se une a mTOR, que tiene las dos funciones principales siguientes: 1) activación de una cinasa p70 S6, una enzima clave en la transducción de señales que da lugar a la síntesis de ADN, y 2) unión del factor de inicio eucarionte 4E (eIF-4E) a la proteína fosforilada termoestable y acidoestable 1 (PHAS-1), una vía que interviene más en la síntesis de proteínas. Al unirse a mTOR, el sirolimus bloquea su función y, de esta forma, inhibe la activación de la cinasa p70 S6, dando lugar a la detención del ciclo celular en la fase G1 a S. Estos efectos sobre mTOR inhiben las vías de señalización dependientes del receptor para la interleucina (IL)-2 y dependientes de CD28.^{1,3}

La concentración máxima (C_{máx}) se alcanza aproximadamente 2 horas después de la administración del sirolimus. Después de su absorción, el sirolimus circulante se une extensamente (aproximadamente en un 92 %) a proteínas plasmáticas. El sirolimus es un sustrato de la enzima CYP3A4 y de la glucoproteína-P y se metaboliza extensamente en el hígado y en la pared intestinal; además, es transportado desde los enterocitos del intestino delgado de vuelta a la luz intestinal. El sirolimus se metaboliza mediante O-desmetilación y/o hidroxilación en 7 metabolitos principales que son identificables en la sangre total; el profármaco contribuye en > 90 % de la actividad inmunodepresora. Se calcula que la semivida de eliminación del sirolimus después de dosis múltiples en pacientes con trasplantes renales estables es de aproximadamente 60 horas.⁴

Los efectos secundarios frecuentes son hipertensión, hiperlipidemia, anemia, trombocitopenia, trastornos electrolíticos (hipopotasemia e hipofosfatemia), edema periférico, dolor abdominal, artralgia, trastornos cutáneos, pirexia, cefalea, náuseas, diarrea o estreñimiento y una incidencia más alta de linfocitos.⁵

Es necesaria la monitorización farmacoterapéutica de las concentraciones mínimas (C₀) de sirolimus, especialmente debido a la amplia variabilidad interindividual e intraindividual del comportamiento farmacocinético del fármaco.^{2,6} Se acepta de forma general que la muestra predosis (concentración mínima o C₀) es un buen reflejo de la exposición total medida por el área bajo la curva de concentración respecto del tiempo (AUC). Se ha demostrado una buena correlación entre las concentraciones C₀ y el AUC del sirolimus. Esto también sucede cuando se utiliza el fármaco en combinación con ciclosporina o tacrolimus.^{7,8}

Una razón fundamental para monitorizar la concentración del fármaco es que la posología no es un buen factor predictivo de la exposición al

fármaco. Cuando el aclaramiento del sirolimus se aproxime al flujo sanguíneo hepático, debe reducirse la dosis en función de las concentraciones medidas de sirolimus en pacientes con disfunción hepática. También se requiere una estrecha monitorización farmacológica debido a que el sirolimus es metabolizado por la isoenzima del citocromo P450-3A4, que metaboliza otros fármacos, por lo que es sensible a las interacciones farmacológicas. Existen numerosos datos sobre interacciones farmacológicas que podrían causar un aumento o una disminución de las concentraciones sanguíneas de sirolimus, como las notificadas para la ciclosporina y el tacrolimus.⁷

Principio del test

Precipitación manual:

Antes de realizar el test Elecsys Sirolimus, las muestras, los calibradores y los controles deben **pretratarse** con el reactivo Elecsys ISD Sample Pretreatment.

Este reactivo sirve para la lisis de las células, la extracción de sirolimus y la precipitación de la mayoría de las proteínas sanguíneas. Tras centrifugar las muestras **pretratadas**, se obtiene un sobrenadante con sirolimus que se analiza con el test Elecsys Sirolimus.

Principio de competición con una duración total de 18 minutos.

- 1ª incubación: Al incubar 35 µL de la muestra pretratada con un anticuerpo biotinilado anti-sirolimus se forma un inmunocomplejo cuya cantidad depende de la concentración del analito en la muestra.
- 2ª incubación: Tras la adición de micropartículas recubiertas con estreptavidina y de un derivado de sirolimus marcado con quelato de rutenio⁹, se ocupan los puntos de fijación aun libres de los anticuerpos biotinilados formando un complejo anticuerpo-hapteno. El complejo total se fija a la fase sólida por la interacción entre la biotina y la estreptavidina.
- La mezcla de reacción es trasladada a la célula de lectura donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con el reactivo ProCell/ProCell M. Al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador.
- Los resultados se obtienen mediante una curva de calibración generada por el sistema a partir de una calibración a 2 puntos y una curva máster incluida en el código de barras del reactivo.

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

Reactivos - Soluciones de trabajo

El pack de reactivos está etiquetado como SRL.

- M Micropartículas recubiertas de estreptavidina (tapa transparente), 1 frasco, 6,5 mL:
Micropartículas recubiertas de estreptavidina: 0.72 mg/mL; conservante.
- R1 Anticuerpos anti-sirolimus-biotina (tapa gris), 1 frasco, 9 mL:
Anticuerpo monoclonal anti-sirolimus (conejo) marcado con biotina 35 µg/L; tampón fosfato 100 mmol/L, pH 7.8; conservante.
- R2 Derivado de sirolimus-Ru(bpy)₃²⁺ (tapa negra), 1 frasco, 9 mL:
Derivado de sirolimus marcado con quelato de rutenio 18 µg/L; tampón citrato 10 mmol/L, pH 6.0; conservante.

Medidas de precaución y advertencias

Producto sanitario para diagnóstico in vitro. Observe las medidas de precaución habituales para la manipulación de reactivos. Elimine los residuos según las normas locales vigentes.

Handwritten signature/initials.

Handwritten signature/initials.

3300



PROYECTO DE ROTULO

Catálogo N° 6327974 - Sirolimus

Rótulos externos colocados en origen

Sirolimus

Elecsys and
cobas e analyzers

CONTENT 100

M	6.5 mL
R1	9 mL
R2	9 mL

REF 06327974 190



COBAS, COBAS E
and ELECSYS are
trademarks of Roche.

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
D-68305 Mannheim

IVD CE 2-8 °C

Distribution in USA by:
Roche Diagnostics,
Indianapolis, IN
Made In Germany 001

06327974190
<http://e-labdoc.roche.com>



cobas®

Sirolimus

REF 06327974 190

LOT 000 000-00

0000 - 00

001



For USA: CONTENT

- M Streptavidin-coated microparticles
0.72 mg/mL
- R1 Biotinylated monoclonal anti-sirolimus-
antibody (rabbit) 35 µg/L
- R2 Sirolimus labeled with ruthenium
complex 18 µg/L

Rx only

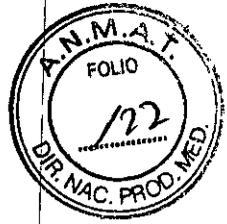


Handwritten signature

Handwritten signature
Farm. ROBERTA MELE MAZZA
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e.l.
DIVISION DIAGNOSTICA
CO - DIRECTORA TECNICA

Handwritten mark

3300

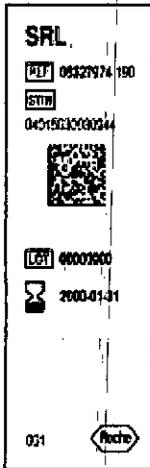


Sobre-rótulo externo colocado localmente

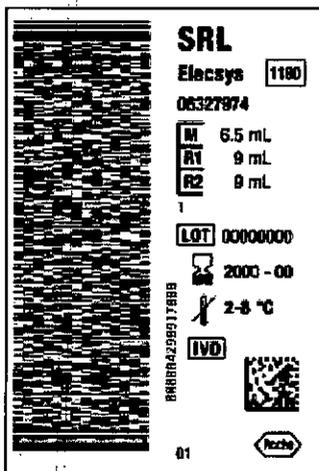
Directora Técnica: Vanesa Diambra - Farmacéutica
Autorizado por la A.N.M.A.T. CERT XXXX
Establecimiento importador:
Productos Roche S.A.Q. e I. (División Diagnóstica).
Av. Belgrano 2126 - Don Torcuato, Pcia. de Buenos Aires
República Argentina

Uso profesional exclusivo

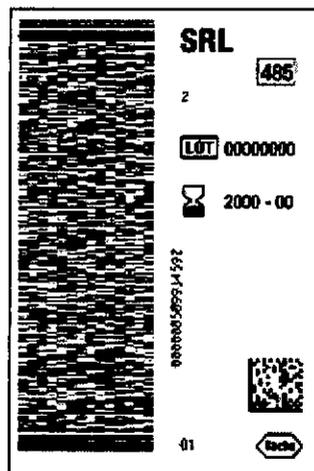
Rótulos internos



Pos.02



Pos.03



Pos.04

[Signature]
*arm. ROBERTA MELE MAZZA
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I.
DIVISION DIAGNOSTICA
DIRECTORA TÉCNICA

7



Rótulo externo:

Sirolimus CalSet

Elecsys and cobas e analyzers

REF 06327982 190

CONTENT

Cal1 → 3 x 1.0 mL

Cal2 → 3 x 1.0 mL



COBAS, COBAS E and ELECSYS are trademarks of Roche.

Roche Diagnostics GmbH Sandhofer Strasse 116 D-68305 Mannheim

Distribution in USA by: Roche Diagnostics, Indianapolis, IN Made in Germany 001



06327982190 http://e-labdoc.roche.com



cobas®

Sobre-rótulo externo colocado localmente

Directora Técnica: Vanesa Diambra - Farmacéutica

Autorizado por la A.N.M.A.T. CERT XXXX

Establecimiento importador:

Productos Roche S.A.Q. e I. (División Diagnóstica).

Av. Belgrano 2126 - Don Torcuato, Pcia. de Buenos Aires

República Argentina

Uso profesional exclusivo

Handwritten signature

Handwritten signature
Carm. ROBERTA MELE MAZZA
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I.
DIVISION DIAGNOSTICA
CO. DIRECTORA TECNICA

Handwritten mark

3500



Rótulos internos

Sirolimus CalSet

For USA: **CONTENT**

Cal1 Sirolimus in a human blood matrix

Cal2 Sirolimus in a human blood matrix

Rx only

REF 06327982 190



4015630 930951

LOT 000 000-00

0000 - 00



001



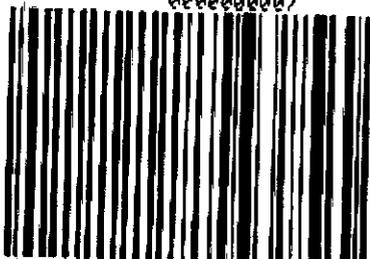
SRL Cal1 06327982

2000 - 00 **LOT** 00000000



0000007123456

000000007



SRL Cal2 06327982

2000 - 00 **LOT** 00000000



0000006123456

000000006



Handwritten signature

Form. ROBERTA WILE MARELLI
PRODUCTOS ROCHE S.A. Q. 01
DIVISION DIAGNOSTICA
SUBSECTOR TECNICA

Handwritten mark

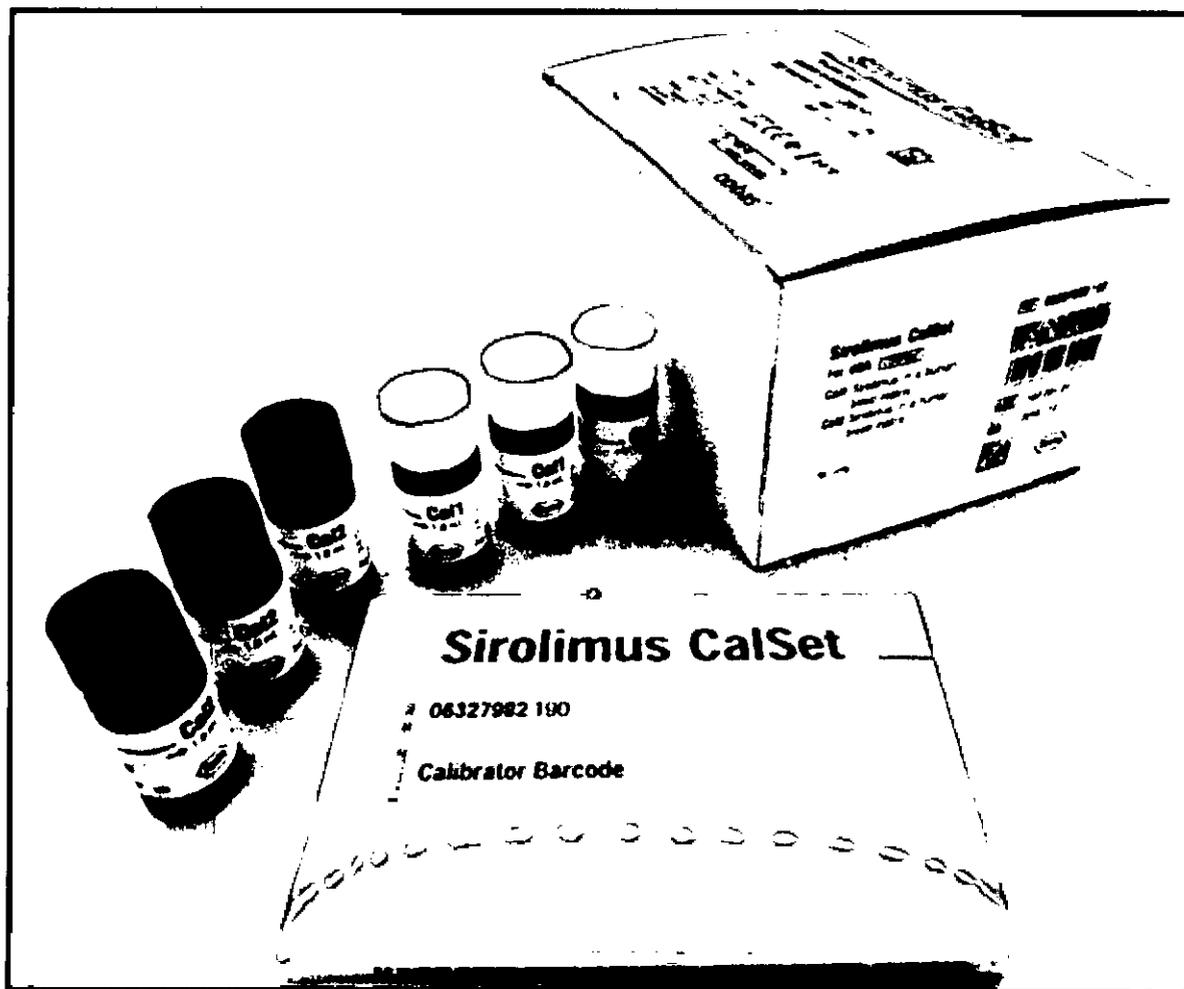
3300



SRL **Cal1**
 Elecsys → 1.0 ml
 06327982
 Roche
 2-8 °C
 000 000 000-00
 000 000 - 00

SRL **Cal2**
 Elecsys → 1.0 mL
 06327982
 Roche
 2-8 °C
 000 000 000-00
 000 000 - 00

Imagen del producto



FORM. ROBERTA MELE MAZZA
 PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. s.l.
 DIVISION DIAGNOSTICA
 CO - DIRECTORA TECNICA

7



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación
e Institutos
A. N. M. A. T

CERTIFICADO DE AUTORIZACION DE VENTA
DE PRODUCTOS PARA DIAGNOSTICO DE USO IN VITRO

Expediente nº:1-47-3110-3257/16-0

Se autoriza a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e.I (DIVISIÓN DIAGNÓSTICA) a importar y comercializar el Producto para Diagnóstico de uso “in vitro” denominado **1) Sirolimus** / Test inmunológico in vitro para la determinación cuantitativa del Sirolimus en sangre total, para la monitorización de pacientes con trasplantes renales bajo tratamiento con Sirolimus. Para su empleo en analizadores automáticos Elecsys y Cobas e. **2) Sirolimus CalSet** / Calibradores para el ensayo Sirolimus, en envases conteniendo 1) cantidad suficiente para 100 determinaciones; 2) Pack conteniendo 6 envases de 1,0 ml (SRL Cal1: 3 botellas, cada una por 1,0 ml de calibrador 1 y SRL Cal2: 3 botellas, cada una por 1,0 ml de calibrador 2). Se le asigna la categoría: Venta a laboratorios de Análisis clínicos por hallarse comprendido en las condiciones establecidas en la Ley 16.463, y Resolución M.S. y A.S. Nº 145/98. Lugar de elaboración: ROCHE DIAGNOSTICS GmbH, Sandhofer Str. 116, 68305 Mannheim, (Alemania). Período de vida útil: 1) 15 (QUINCE) meses desde la fecha de elaboración, conservado entre 2 a 8°C y 2) 21 (VEINTIUNO) meses desde la fecha de elaboración, conservado entre 2 a 8°C. En las etiquetas de los envases, anuncios y Manual de instrucciones deberá constar PRODUCTO PARA DIAGNOSTICO DE USO “IN VITRO” USO PROFESIONAL

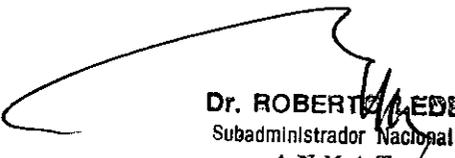
EXCLUSIVO AUTORIZADO POR LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA.

Certificado n°: **008524**

ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA
MÉDICA.

Buenos Aires,

05 ABR. 2017


Dr. ROBERTO MEADE
Subadministrador Nacional
ANMAT
Firma y sello