



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

9 3 8 4

DISPOSICIÓN Nº

BUENOS AIRES 06 NOV 2015

VISTO, el expediente nº 1-47-3110-190/15-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma FELSAN S.R.L solicita autorización para la venta a laboratorios de análisis clínicos del Producto para diagnóstico de uso "in Vitro" denominado t ap-tem® / para la detección de la hiperfibrinólisis y para la evaluación de la coagulación tras la inhibición in vitro de la fibrinólisis en sangre citratada. Se utiliza en combinación con r ex-tem® con el sistema ROTEM®.

Que a fs. 72 consta el informe técnico producido por el Servicio de Productos para Diagnóstico que establece que el producto reúne 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 Nº 145/98 y Disposición A N M A T Nº 2674/99.

Que se actúa en virtud a las atribuciones conferidas por el Decreto Nº 1490/92, por el Decreto Nº 1886/14 y el Decreto 1368/15.

[Handwritten signature]

LV



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

RESOLUCIÓN N°

9 3 8 4

Por ello;

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

D I S P O N E:

ARTICULO 1º.- Autorízase la venta a laboratorios de análisis clínicos del Producto para diagnóstico de uso "in Vitro" denominado t ap-tem® / para la detección de la hiperfibrinólisis y para la evaluación de la coagulación tras la inhibición in vitro de la fibrinólisis en sangre citratada. Se utiliza en combinación con r ex-tem® con el sistema ROTEM® que será elaborado por Tem Innovations GmbH, Martin-Kollarstraße 13-15, D-81829 München (ALEMANIA) e importado por FELSAN S.R.L a expendirse en envases conteniendo 10 viales (5 determinaciones por vial) ;cuya composición se detalla a fojas 35 con un período de vida útil de DOCE (12) meses desde la fecha de elaboración conservado entre 2 y 8°C.

ARTICULO 2º.- Acéptense los rótulos y manual de instrucciones obrantes a fojas 46 a 63 , desglosándose las fojas 46,49 y 52 a 55 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.

dx

LV



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

DISPOSICIÓN N°

9 3 8 4

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: 1-47-3110-190/15-7.

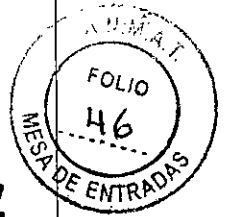
DISPOSICIÓN N°:

av.

9 3 8 4

DR. LEONARDO VERNA
SUBADMINISTRADOR NACIONAL
DECRETO N° 1368/2015
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE RÓTULO INTERNO t ap-tem®



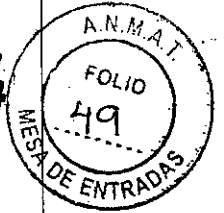
9 3 8 4
0 6 NOV 2015

| | | | |
|--|------------|-----|-----|
| t ap-tem® | | | |
| | REF 503-27 | | |
| | Σ 5 | 2°C | 8°C |
| Tem Innovations GmbH Munich - Germany | CE | | |

ANDRES SANTIN
FELSAN S.R.L.
SOCIO GERENTE

ROQUE ESTANUSA
BIOQUÍMICA
M.A.: 9318

9 3 8 4

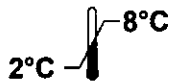


PROYECTO DE RÓTULO EXTERNO t ap-tem®



Fibrinolysis inhibited thromboelastometry
 Fibrinolyse-inhibierte Thromboelastometrie
 Thromboélastométrie avec inhibition de la fibrinolyse
 Tromboelastometría con inhibición de la fibrinólisis
 Tromboelastometria con inibizione della fibrinolisi
 Tromboelastometria com inibição da fibrinólise
 Tromboelastometri med fibrinolyshibering
 Tromboelastometri med inhibition af fibrinolyse
 Fibrinolyysi-inhiboitu tromboelastometria
 Thrombo-elastometrie met geïnhibeerde fibrinolyse
 Θρομβοελαστομετρία αναστολής ινωδόλυσης

REF 503-27



LOT



Σ 10 x 5

CE

Tem Innovations GmbH - Martin-Kollar-Str. 13-15
D-81829 Munich - Germany



IVD



sobre-rótulo:

Importado por:
FELSAN S.R.L.
Estomba N° 288 - C.A.B.A.
Argentina
Director Técnico: Luis Espinosa
Consultas Técnicas: laboratorio@felsan.com.ar / TEL: 011 4554-7990
Autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N°:.....
Uso In-Vitro

[Handwritten Signature]
 ANDRES SANTIN
 FELSAN S.R.L.
 SOCIO GERENTE

[Handwritten Signature]
 ROQUE ESPINOSA
 Bioquímico
 M.N.: 5975

[Handwritten marks]

PROYECTO MANUAL DE INSTRUCCIONES t ap-tem®

Campos de aplicación: Sólo para uso diagnóstico in vitro. t ap-tem® es un reactivo listo para usar empleado con el ROTEM® para la detección de la hiperfibrinólisis y para la evaluación de la coagulación tras la inhibición in vitro de la fibrinólisis en sangre citratada. t ap-tem® se utiliza siempre en combinación con r ex-tem®.

Reactivos:

Nombre del producto: t ap-tem®
Número de referencia: REF 503-27
Tamaño del envase: 10 x 1 viales ap-tem® para 10 x 5 Tests

Componentes:

Acido tranexámico, CaCl₂ 0,2 mol/l en tampón HEPES pH 7,4 y azida Na al 0,1% (NaN₃) en viales de vidrio.

Preparación del reactivo:

El reactivo está listo para usar una vez cuidadosamente mezclado.

Almacenaje y estabilidad:

Conservar entre +2 y +8°C. El reactivo sin abrir es estable hasta la fecha de caducidad que figura en la etiqueta.

Estabilidad después del uso inicial:

Una vez abierto, el vial deberá utilizarse en el plazo de 14 días. Anote siempre la fecha hasta la cual el reactivo abierto puede ser utilizado en el lugar previsto del vial de reactivo. Conservar entre +2 y +8°C. Evitar la contaminación y cerrar siempre el vial después de cada uso para prevenir la evaporación.

Material adicional:

Equipo ROTEM®; tubos para la extracción de sangre (citrato sódico ~0,106 M o ~0,129 M) para tests de coagulación; Cup & Pin pro (cubetas de medición; REF 200011); puntas de pipeta (REF 400041 / REF 400040) y reactivo r ex-tem® (REF 503-05) como activador.

Preparación de las muestras:

Se necesita sangre citratada recién extraída. Mezclar con cuidado 9 partes en volumen de sangre venosa con 1 parte en volumen de citrato sódico (citrato sódico ~0,106 M o ~0,129 M) (1,2).

Método:

Principio del análisis:

Los procesos fibrinolíticos se detectan por una pérdida de la firmeza del coágulo durante el análisis del mismo con el ROTEM® (3). En el test APTEM la activación tiene lugar por acción de r ex-tem® usando el sistema extrínseco. El antagonista de la plasmina, el ácido tranexámico, presente en el reactivo t ap-tem® impide la fibrinólisis in vitro; el CaCl₂ presente en el t ap-tem® sirve para la recalcificación de la muestra. El test APTEM informa sobre la coagulación sin el efecto de la fibrinólisis, mientras que con EXTEM se incluye dicha influencia. Por comparación de los resultados del test EXTEM y APTEM se pueden detectar los procesos fibrinolíticos.

Durante las medidas tromboelastométricas, una vez añadidos los reactivos a la muestra, el proceso de coagulación está controlado continuamente desde el momento del inicio del test por el analizador ROTEM®. El análisis automático, el cálculo y la documentación del tiempo de coagulación (CT), del tiempo de formación del coágulo (CFT), de la firmeza máxima del coágulo (MCF), de la lisis máxima (ML) y de otros parámetros permite la evaluación completa de la hemostasis, desde la activación de la coagulación, formación, polimerización y estabilidad del coágulo hasta la fibrinólisis (4).

Una normalización importante de los parámetros CT, CFT y MCF en el test APTEM en comparación con el test EXTEM es indicio de Hiperfibrinólisis en la muestra.

Diferencias entre los valores de los parámetros obtenidos y los valores de referencia preestablecidos, pueden indicar un desorden en la coagulación.

Método de cálculo:

El aparato ROTEM® proporciona diversos parámetros. Estos parámetros y sus fundamentos matemáticos se incluyen en el manual del usuario de ROTEM®.

Limitaciones del método:

En caso de sospecha de Hiperfibrinólisis, utilizar siempre muestras de sangre citratadas recién preparadas para prevenir una escasa estabilidad de la muestra. La sangre citratada deberá conservarse a temperatura

ANDRES SANCHEZ
FERNAN S. R. LUI
SOCIO GERENTE

ROQUE SANCHEZ
DIRECCION
MEXICO

9384
MESA DE ENTRADAS
FOLIO 52
A. C. M. S. T.

ambiente, NO conservar a temperaturas entre +2 y +8°C ⁽⁵⁾. Antes del análisis, elevar la temperatura de las muestras citradas a 37°C y mezclarlas suavemente antes de su uso para resuspender la materia sedimentada durante el almacenamiento. ¡Evitar la formación de espuma! La aspirina, el clopidogrel y el factor de von Willebrand tienen un efecto mínimo sobre el método.

Los patrones anormales obtenidos en el test APTM pueden deberse al efecto de anticoagulantes como la hirudina. Los anticoagulantes orales (cumarina) tienen un efecto menor sobre el resultado en comparación con el tiempo de tromboplastina. Al utilizar r ex-tem[®] como activador, este método es en gran medida insensible a la heparina. t ap-tem[®] no se puede utilizar con sangre no anticoagulada.

Un aumento o una disminución del hematocrito significativos podrían influenciar la medición tromboelastométrica.

Control de calidad:

Técnicamente no es posible preparar un control estable con activación de la fibrinólisis. Puesto que t ap-tem[®] se utiliza siempre con r ex-tem[®], se recomienda el uso de los materiales de control para el control de calidad regular del test EXTEM (por ejemplo, REF 503-24 ROTROL N / REF 503-25 ROTROL P). En las instrucciones de uso correspondientes encontrará información más detallada.

Valores esperados:

En muestras de donantes sanos de Europa central se calcularon los siguientes valores de referencia para r ex-tem[®] en el ROTEM[®] (n=167): CT 38-79 seg, CFT 34-159 seg, ángulo α 63-83, A10 43-65 mm, A20 50-71 mm y MCF 50-72 mm. Los valores para t ap-tem[®] están dentro del mismo intervalo. ¡Estos valores son sólo orientativos! Deberán tomarse con precaución, ya que pueden variar de un centro a otro dependiendo del procedimiento de extracción de sangre y de otros factores preanalíticos. Se recomienda confirmar estos datos con un grupo de referencia específico del laboratorio o del hospital.

Resultados patológicos:

El diagnóstico de fibrinólisis se obtiene comparando los resultados obtenidos con r ex-tem[®] sólo frente a r ex-tem[®] con t ap-tem[®]. Si los valores patológicos obtenidos en el test EXTEM, especialmente la firmeza del coágulo (Valores A/MCF) y el parámetro de lisis, se corrigen total o

parcialmente en el test APTM, entonces probablemente existe hiperfibrinólisis. Si los parámetros no se corrigen totalmente, entonces hay que considerar otras alteraciones de la hemostasis, como una coagulopatía por dilución u otras alteraciones (consultar el inserto de r ex-tem[®]).

Advertencias:

Sólo para uso diagnóstico in vitro.
Sólo para uso del profesional entrenado.

Precauciones:

La sangre humana deberá manejarse con cuidado y siguiendo siempre las recomendaciones para la manipulación de muestras potencialmente infecciosas ⁽⁶⁾.

Procedimiento (APTEM):

- Mezclar cuidadosamente los reactivos antes de usar. ¡Suspender con cuidado la materia sedimentada que haya precipitado. Dejar que todos los reactivos alcancen la temperatura ambiente (aproximadamente 15 minutos para los reactivos conservados en el frigorífico).
- Preparar una muestra de sangre citrada como se indica. Calentar previamente la sangre citrada hasta la temperatura de medición.
- ATENCIÓN: Seguir las instrucciones del manual de ROTEM[®] para operar el aparato.
- Seleccionar un canal para la medición
- Extraer conjuntamente del envase la cubeta de medición (Cup & Pin) e insertar el punzón y la cubeta firmemente en el eje de medición (es imprescindible evitar el contacto con el punzón)
- Colocar la cubeta en el soporte para cubetas previamente calentado y presionar hasta el fondo con la varilla MC (REF 400045).

→ Pipeteado automático:

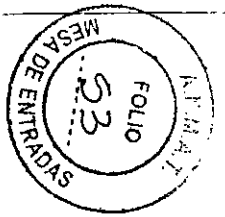
Para realizar el test con la pipeta automática, seguir las instrucciones que aparecen en la pantalla.

→ Pipeteado manual:

Pipetear en una cubeta atemperada en el soporte para cubetas precalentado siguiendo el siguiente esquema:

Autómatas de Análisis
HETSAN S.R.L.
SOCIO GERENTE

NO REEMPLAZAR
EL CILINDRO
DE GAS



9384

1. 20 µl de reactivo r ex-tem®
2. 20 µl de reactivo t ap-tem® (con una punta de pipeta nueva)
3. 300 µl de sangre citratada (pre-calentada; con una punta de pipeta nueva)
4. Iniciar la medición con el comando correspondiente "INICIO (MANUAL)" en el canal previamente seleccionado.
5. Mezclar la muestra y el reactivo aspirando con la pipeta 300 µl y dispensándolos lentamente
6. Llevar inmediatamente con cuidado el soporte de la cubeta con la muestra preparada al canal correspondiente.
7. Detener la medición en el momento deseado, extraer la muestra y eliminar conforme a la normativa local.
8. Los canales se pueden liberar con el comando correspondiente para la siguiente medición.

- (2) ROTEM delta Operating Manual Version 2.2.0.01 and higher.
- (3) Blutgerinnungsstudien mit der Thromboelastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren. Hartert, H.: Klin. Wochenschrift 1948; 26: 577-583.
- (4) Thromboelastographic Coagulation Monitoring during Cardiovascular Surgery with the ROTEG Coagulation Analyzer, Calatzis, A. et.al.: Management of Bleeding in Cardiovascular Surgery edited by Roque Pifarre'; Hanley & Belfus, Inc. Philadelphia, PA, 2000.
- (5) CLSI Document H21-A5. Collection, transport, and processing of blood specimens for testing Plasma-Based coagulation assays and molecular hemostasis assays. Vol. 28 N°5, ISBN 1-56238-657-3, 2008.
- (6) Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, U.S. Department of Health and Human Services, Washington 5th edition, 2009.

Características:

Precisión:

Para las mediciones se utilizaron muestras de sangre de donantes sanos (n=4)

| | Intraensayo (entre canales) | | |
|-------|-----------------------------|-----|-------|
| | Media | SD | CV(%) |
| CT | 50.3 | 2.8 | 5.5 |
| CFT | 76.8 | 1.7 | 2.2 |
| Alpha | 74.8 | 0.5 | 0.7 |
| A20 | 66.3 | 1.0 | 1.5 |

Sensibilidad a la heparina:

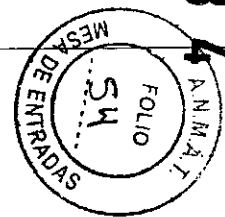
Cuando se utiliza r ex-tem® como activador, el CT permanece inalterado hasta una concentración de heparina de 5 IU/ml de UFH en sangre total (equivale a 10 IU/ml en plasma).

Bibliografía:

- (1) NCCLS Document H3. Procedures for the Collection of Diagnostic Blood Specimens by Venipuncture Vol 27, N° 26, ISBN 1-56238-650-0, 2007

ANTONIO A. SANCHEZ
 FELSAN S.R.L.
 SOCIO-GERENTE

ROQUIL
 M.N. 1515



9384

SIMBOLOS

| | |
|------------|--|
| LOT | Número de lote |
| REF | Número de catálogo |
| | Condiciones de conservación – Rango de temperatura |
| | Fecha de vencimiento |
| | Consultar las instrucciones de uso |
| IVD | Producto para diagnóstico de uso in vitro |
| | No reutilizar |
| SN | Número de serie |
| | Fecha de elaboración |
| | Establecimiento elaborador |
| | Contiene suficiente para <n> unidades de análisis |
| | Riesgo Biológico |

Elaborado por:
 Tem Innovations GmbH
 Martin-Kollar-Str. 13-15
 D-81829 Munich / Germany

Importado por:
 FELSAN S.R.L.
 Estomba N° 288 – C.A.B.A.
 Argentina
 Director Técnico: Luis Espinosa
 Consultas Técnicas: laboratorio@felsan.com.ar / TEL: 011 4554-7990

PRODUCTO DE DIAGNOSTICO DE USO IN VITRO AUTORIZADO POR
 LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS Y
 TECNOLOGÍA MÉDICA. Certificado N°:.....

[Handwritten signature]
 ROCHE ESPINOSA
 Director Técnico
 M. A. T.
 15

[Handwritten signature]
 ANDRES SPINOSA
 FELSAN S.R.L.
 SOCIO GERENTE

MESA DE ENTRADAS
 FOLIO
 55
 M.A.T.

9384



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:1-47-3110-190/15-7

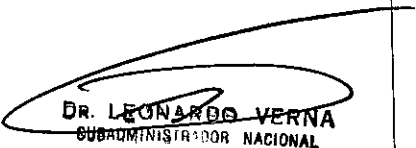
Se autoriza a la firma FELSAN S.R.L a importar y comercializar el Producto para Diagnóstico de uso "in vitro" denominado t ap-tem® / para la detección de la hiperfibrinólisis y para la evaluación de la coagulación tras la inhibición in vitro de la fibrinólisis en sangre citratada. Se utiliza en combinación con r ex-tem® con el sistema ROTEM®, en envases conteniendo 10 viales (5 determinaciones por vial) .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: Tem Innovations GmbH, Martin-Kollarstraße 13-15, D-81829 München (ALEMANIA). Periodo de vida útil: 12 (DOCE) meses desde la fecha de elaboración conservado entre 2 y 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 nº:

008322

ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA.

Buenos Aires, 06 NOV 2015


DR. LEONARDO VERNA
SUBADMINISTRADOR NACIONAL
DECRETO N 1368/2015
Firma y sello