



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

DISPOSICIÓN N° 1515

BUENOS AIRES, 17 FEB. 2016

VISTO el expediente N° 1-47-13687/13-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por los presentes actuados la firma JOHNSON & JOHNSON MEDICAL S.A. solicita autorización para la venta a laboratorios de análisis clínicos del Producto para diagnóstico de uso "in vitro" denominado Anti-D MolterClone™ / Prueba cualitativa con anticuerpos monoclonales para reconocer el antígeno D (RH1) en hematíes humanos.

Que a fojas 118 consta el informe técnico producido por el Servicio de Productos para Diagnóstico de que establece que los productos reúnen las condiciones de aptitud requeridas para su autorización asimismo se deberá comunicar por nota al Servicio de Productos para Diagnóstico de uso In vitro la primer importación del producto de referencia con el objetivo que la ANMAT proceda a su verificación y fiscalización para la liberación del primer lote en el país, quedando su comercialización sujeta a los resultados de esta.

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

Que se ha dado cumplimiento a los términos que establece la Ley N° 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

1515

DISPOSICIÓN N°

Que la presente se dicta en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y por el Decreto N° 101/15 de fecha 16 de diciembre del 2015.

Por ello;

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

D I S P O N E:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase la venta a laboratorios de análisis clínicos del producto de diagnóstico para uso in Vitro denominado Anti-D MolterClone™ / Prueba cualitativa con anticuerpos monoclonales para reconocer el antígeno D (RH1) en hematíes humanos, el que será elaborado por Milipore Ltd. Fleming Road, Kirkton Campus, Livingston, EH54 7BN, Escocia (REINO UNIDO) para: Ortho Clinical Diagnostics 1001, US Highway 2020, Raritan, NJ 08869 (USA) e importado terminado por la firma JOHNSON & JOHNSON MEDICAL S.A. a expendirse en envases conteniendo: 3 viales por 10ml , con una vida útil de TRES (3) años desde fecha de elaboración, conservado entre 2 y 8°C y que la composición se detalla a fojas 54.

ARTICULO 2º.- Acéptense los proyectos de rótulos y Manual de Instrucciones a fojas 100 a 117 (desglosándose 100, 101 y 107 a 109) debiendo constar en los mismos que la fecha de vencimiento es la declarada por el elaborador impreso en los rótulos de cada partida.



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

DISPOSICIÓN Nº

1515

ARTÍCULO 3º.- Extiéndase el Certificado correspondiente.

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

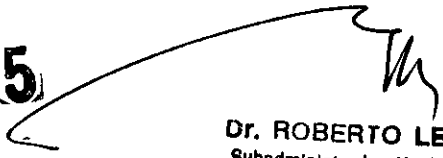
ARTÍCULO 5º.- Regístrese, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos, por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágasele entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, junto con la copia de los proyectos de rótulos, manual de instrucciones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

EXPEDIENTE Nº 1-47-13687/13-3

DISPOSICIÓN Nº:

Fd.

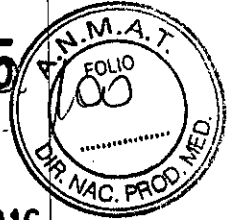
1515


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

ORIGINAL

PROYECTO DE RÓTULO EXTERNO

15.15



17 FEB. 2016

Anti-D MolterClone™

Para pruebas en porta y tubo

IVD Uso Diagnóstico "in vitro"

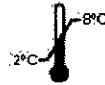
REF. 6902047

3 viales x 10 ml



Prueba cualitativa con anticuerpos monoclonales para reconocer el antígeno D (RH1) en hematíes humanos.

Almacenamiento: a 2– 8 °C



Lote: xxxxx

Vencimiento: xxxxx

Elaborado por: Millipore (UK) Ltd.
Fleming Road
Kirkton Campus
Livingston, EH54 7BN
Escocia, Reino Unido

para: Ortho Clinical Diagnostics
1001 US Highway 202
Raritan, NJ 08869
Estados Unidos

Importado por: Johnson & Johnson Medical S.A.
Mendoza 1259, CABA - C1428DJG
Argentina

Director Técnico: Dr Luis Alberto De Angelis

AUTORIZADO POR ANMAT

Certificado N°

Disposición N°

ALEJANDRO SALSAMEN
Aprobado

GABRIEL SERVIDIO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 15.957 M.P. 13.851
JOHNSON & JOHNSON MEDICAL S.A.

ORIGINAL

1515



PROYECTO DE RÓTULO INTERNO

Anti-D MolterClone™

10 ml

IVD Uso Diagnóstico "in vitro"

Almacenamiento: a 2- 8 °C



Lote: xxxxx

Vencimiento: xxxxx

E

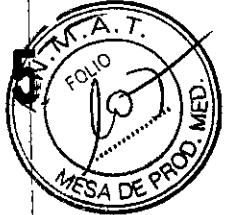
ALEJANDRO SALSAMEI
APOCERADO

[Handwritten signature]

GABRIEL SERVIDIO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 15.957 M.P. 18.851
JOHNSON & JOHNSON MEDICAL S.A.

[Handwritten signature]

A



MANUAL DE INSTRUCCIONES ORIGINAL

Anti-D (RH1) (Mezcla monoclonal IgM/IgG humana) **MolterClone™**

Para pruebas en porta y tubo

Código de producto: 6902047

USO PREVISTO

Prueba cualitativa con anticuerpos monoclonales para reconocer el antígeno D (RH1) en hematies humanas.

PARA USO DIAGNÓSTICO *IN VITRO*

RESUMEN Y EXPLICACIÓN

Las pruebas con el Reactivo MolterClone™ Anti-D (RH1) (mezcla monoclonal IgM/IgG humana) se usan para determinar si los hematies poseen o carecen del antígeno de grupo sanguíneo D.

PRINCIPIOS DEL PROCEDIMIENTO

El procedimiento empleado con este reactivo se basa en el principio de la aglutinación. Los hematies humanos normales, que poseen el antígeno D, se aglutinarán en presencia de un anticuerpo dirigido contra un antígeno específico.

REACTIVO

Ortho-Clinical Diagnostics, Inc., suministra el Reactivo MolterClone™ Anti-D (RH1) (mezcla monoclonal IgM/IgG humana) para pruebas en porta y en tubo. Este reactivo está compuesto de anticuerpos monoclonales (IgM/IgG humana) en una solución tampón que contiene potenciadores químicos macromoleculares. El reactivo contiene azida sódica al 0,1% (p/v) y material bovino.

Reactivo
Anti-D

Descripción del componente

Anticuerpo monoclonal anti-D (IgM humana) (clon TH-28)
Anticuerpo monoclonal anti-D (IgG humana) (clon MS-26)

ADVERTENCIA: Contiene azida sódica. La azida sódica puede reaccionar con las tuberías de plomo y cobre formando azidas metálicas muy explosivas. Cuando se elimina, limpiar con agua abundante para impedir la acumulación de azidas.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN

Conservar entre 2 y 8°C.

Puede mantenerse a temperatura ambiente (15 a 30°C) mientras se está usando.


Tapar de nuevo cuando no se utilice.

No congelar.

PRECAUCIONES

1. Manipular la sangre y todos los materiales en contacto con la sangre como si fuesen potencialmente infecciosos. Se recomienda que la sangre y los materiales que entren en contacto con la sangre se manipulen según las buenas prácticas de laboratorio establecidas.¹
2. Estos reactivos contienen material bovino procedente de una fuente aprobada por el USDA, exento de encefalopatías espongiformes transmisibles (EET). Desechar todos los materiales según la normativa vigente.²
3. El material original del que proceden estos productos fue negativo en la determinación del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) y de los anticuerpos frente al virus de la hepatitis C (HCV) y al virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1) y tipo 2 (VIH-2) cuando se estudió de acuerdo con los métodos actuales requeridos por la FDA. Ningún método conocido puede garantizar que los productos derivados de la sangre humana no transmitan agentes infecciosos.
4. No pipetear este reactivo con la boca, ya que contiene materias primas que son potencialmente infecciosas.
5. La conservación en condiciones inadecuadas afectará negativamente al rendimiento del producto.
6. No utilizar los reactivos una vez superada la fecha de caducidad.
7. La turbidez puede indicar contaminación microbiana. Es necesario realizar pruebas serológicas para constatar el deterioro del reactivo.
8. La existencia de contaminación en las muestras de sangre o en los materiales complementarios utilizados en los procedimientos descritos puede interferir en los resultados de la prueba.
9. Pueden obtenerse resultados erróneos al utilizar una técnica inadecuada en la realización de una prueba diagnóstica.
10. Se recomienda utilizar una centrifuga con un dispositivo de bloqueo de la tapa.
11. La centrifugación excesiva, es decir, la aplicación de fuerzas que superan la mínima necesaria, provoca que los hematies se adhieran al fondo del tubo de ensayo o de la microplaca, por lo que es necesario agitar vigorosamente para que vuelvan a estar en suspensión. Durante dicha agitación, una aglutinación débil podría dispersarse lo que llevaría a pasar por alto una reacción positiva. La centrifugación insuficiente, es decir, la no aplicación de las fuerzas necesarias para que los hematies formen un "botón" y un sobrenadante claro, puede dar lugar a una reacción débil o negativa.


SYLVIA MARTÍNEZ GOYA
Apoderada


GABRIEL SERVIDIO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 19.957 M.P. 18.851
JOHNSON & JOHNSON MEDICAL S.A.



OBTENCIÓN Y PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS

No se requiere una preparación especial del paciente o donante antes de obtener la muestra. La sangre se extraerá con una técnica médica correcta. La sangre debe utilizarse para la realización de las pruebas lo antes posible tras su obtención. Si se produce un retraso en la realización de la prueba, la muestra deberá conservarse entre 2 y 6°C.

PREPARACIÓN DEL REACTIVO

No se requiere preparación del reactivo; utilizar directamente del vial.

PROCEDIMIENTO

El procedimiento descrito a continuación es sólo aplicable a las pruebas realizadas de forma manual. Cuando se utilicen instrumentos automatizados, deben seguirse los procedimientos indicados en el manual del usuario suministrado por el fabricante del instrumento. Los laboratorios deben seguir sus procedimientos de validación aprobados para demostrar la compatibilidad de este producto en sistemas automatizados.

Materiales suministrados

Reactivo MolterClone™ Anti-D (RH1) (mezcla monoclonal IgM/IgG humana) para pruebas en porta y tubo (Consultar la descripción de los componentes en la sección Reactivo)

Materiales necesarios no suministrados

Método en porta

1. Portas de vidrio
2. Pipetas diseñadas para dispensar 40-50 µl
3. Varillas aplicadoras

Método en tubo de ensayo y método de prueba de antiglobulina indirecta (D débil)

1. Tubos de ensayo, 10 x 75 mm ó 12 x 75 mm
2. Pipetas diseñadas para dispensar 40-50 µl
3. Centrífuga
4. Incubador, 37°C
5. PBS o solución salina fisiológica cualificada para el análisis en centros de transfusiones
6. Antiglobulina humana conteniendo anti-IgG (por ejemplo Anti-IgG, -G3d; BioClone poliespecífica® u ORTHO® Anti-IgG)
7. Células para el control de antiglobulinas (por ejemplo, Control ORTHO Coombs)

Procedimiento de la prueba

Método en porta

1. Utilizar sangre total.
2. En un porta de vidrio, poner una gota (40-50 µl) de reactivo MolterClone™ Anti-D.
3. Añadir una gota (40-50 µl) de sangre total.
4. Con una varilla, homogeneizar bien las mezclas de células y reactivos.
5. Mover el porta hacia delante y detrás y observar si existe aglutinación. Las pruebas que demuestran la ausencia de aglutinación antes de 2 minutos se consideran negativas. No interpretar el secado o las hebras de fibrina periféricas como aglutinación.
6. Si no se observa aglutinación y se desea la determinación de un antígeno D débil, deberá seguirse el método de la prueba de antiglobulina indirecta (D débil).

Método en tubo de ensayo

1. Preparar una suspensión de hematíes al 3% ó 5% en PBS o en una solución salina cualificada para análisis en centros de transfusiones.
2. Añadir una gota (40-50 µl) de reactivo MolterClone™ Anti-D al tubo de ensayo.
3. Añadir una gota (40-50 µl) de la suspensión de hematíes al tubo de ensayo.
4. Mezclar bien y centrifugar el tubo de ensayo.
Centrifugación sugerida: aproximadamente 15 segundos a 900-1000 x g ó 1 minuto a 100-125 x g.
NOTA: La fuerza centrífuga aplicada a las mezclas de hematíes y reactivo debe ser la mínima necesaria para obtener un "botón" de hematíes y un sobrenadante claro. No puedan recomendarse una velocidad y un tiempo de centrifugación válidos para toda la amplia gama de centrifugas disponibles; cada laboratorio debe calibrar su propio equipo y determinar el tiempo requerido a una velocidad determinada para alcanzar el resultado deseado.
5. Volver a suspender completamente los hematíes agitando suavemente y comprobar si existe aglutinación macroscópica. Anotar los resultados.
6. Si no se observa aglutinación y se desea la determinación de un antígeno D débil, deberá seguirse el método de la prueba de antiglobulina indirecta (D débil).
NOTA: Se recomienda el uso de una centrifuga con un dispositivo de bloqueo de la tapa para reducir la exposición a materiales potencialmente infecciosos.
NOTA: Todos los resultados deben ser interpretados inmediatamente tras la centrifugación y resuspensión.

Método de prueba de antiglobulina indirecta (D débil)

1. Preparar una suspensión de hematíes al 3% ó 5% en PBS o en una solución salina cualificada para análisis en centros de transfusiones.
2. Añadir una gota (40-50 µl) de reactivo MolterClone™ Anti-D al tubo de ensayo.
3. Añadir una gota (40-50 µl) de la suspensión de hematíes al tubo de ensayo.
4. Incubar la prueba a 37°C durante 15 minutos.
5. Después de la incubación, lavar las células tres veces con PBS o con una solución salina cualificada para análisis en centros de transfusiones. Decantar completamente tras el último lavado.

Sylvia Martínez Goya
Apoderada

GABRIEL SERVIDIO
CO-DIRECTOR TECNICO
M.N. 15.957 M.P. 18.851
JOHNSON & JOHNSON MEDICAL S.A.



6. Añadir dos gotas (80-100 µl) de antiglobulina humana conteniendo anti-IgG.
7. Mezclar suavemente el contenido del tubo de ensayo y centrifugarlo. (Consultar la centrifugación sugerida en el paso 4 del método en tubo de ensayo.)
8. Volver a suspender los hematíes agitando suavemente y comprobar si existe aglutinación macroscópica.
9. Para controlar todas las pruebas negativas para antiglobulina, añadir hematíes sensibilizados con anticuerpos IgG, por ejemplo, Control ORTHO Coombs (consultar el procedimiento en las instrucciones de uso).

NOTA: Se recomienda el uso de una centrifuga con un dispositivo de bloqueo de la tapa para reducir la exposición a materiales potencialmente infecciosos.

NOTA: Todos los resultados deben ser interpretados inmediatamente tras la centrifugación y resuspensión.

PROCEDIMIENTOS DE CONTROL DE CALIDAD

Es necesario realizar pruebas serológicas para constatar el deterioro del reactivo. El rendimiento esperado se basa en la reactividad demostrada de los controles positivos y negativos heterocigóticos (débiles) realizados cada día de uso.

Control positivo – Usar hematíes conocidos por poseer el antígeno frente al cual se dirige el anticuerpo del reactivo.

Control negativo – Usar hematíes conocidos por carecer del antígeno frente al cual se dirige el anticuerpo del reactivo.

Con este reactivo no se requiere el uso rutinario de un control D ya que con los reactivos con una concentración baja de proteínas apenas se observan resultados falsos positivos. Cuando se observan, generalmente indican una agregación espontánea de hematíes provocada por la presencia de inmunoglobulina en la superficie de los hematíes. En estos casos, es posible que se produzcan fenómenos similares a los que se observan en las pruebas de determinación de grupos sanguíneos ABO. Cuando se determina que las células que se están analizando reaccionan con anti-A, anti-B y anti-D y la prueba de antiglobulina directa (PCD) es positiva, puede ser conveniente usar un control adicional. Si la PCD es positiva y todos los reactivos reaccionan, no puede extraerse una conclusión válida. Consulte la normativa local o adecuada para determinar si existe la obligación de utilizar un control Rh para validar cada resultado de RH1.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Resultado positivo (+): La aglutinación de los hematíes es un resultado positivo de la prueba e indica la presencia del antígeno correspondiente.

Resultado negativo (-): La no aglutinación de los hematíes corresponde a un resultado negativo de la prueba e indica que no es demostrable la presencia del antígeno correspondiente.

Método de la prueba de antiglobulina indirecta (D débil)

1. Si se produce aglutinación, los hematíes son positivos al antígeno D débil, siempre que la PCD sea negativa.

ATENCIÓN: La aglutinación mixta en la prueba de antiglobulina indirecta puede indicar una mezcla de sangre D negativa y sangre D positiva.

2. Si no se produce aglutinación, los hematíes son D negativos.
3. Los hematíes que aglutinan en presencia de anti-D y del reactivo control no pueden analizarse con precisión para el antígeno D débil.

LIMITACIONES DEL PROCEDIMIENTO

1. Se deben seguir atentamente las instrucciones de Procedimiento de la prueba e Interpretación de los resultados para garantizar la exactitud de los resultados de la prueba. Cada laboratorio deberá contar con un programa para formar al personal sobre el uso y manejo apropiados del producto.
2. Los hematíes que demuestran una prueba de antiglobulina directa positiva no pueden analizarse con precisión para el antígeno D débil.
3. Los hematíes envejecidos pueden mostrar una reactividad más débil que los hematíes frescos.
4. Las células del cordón fuertemente sensibilizadas con anti-D pueden mostrar resultados falsos negativos en la prueba de centrifugación inmediata.
5. Las reacciones con hematíes que muestran expresiones debilitadas del antígeno D pueden mostrar variaciones en la reactividad en comparación con la obtenida con otros reactivos anti-D.

RESULTADOS ESPERADOS

Se analizaron muestras de donantes, clínicas y neonatales con cada una de las técnicas recomendadas, usando el reactivo de identificación de grupos sanguíneos anti-D (mezcla monoclonal IgM/IgG humana). Las muestras se extrajeron en EDTA, CPDA o ACD. La población de la muestra era representativa de los principales fenotipos RH D. A continuación se presenta la sensibilidad y especificidad calculada para cada técnica y número total de pruebas (n).

	Anti-D			
	n	SENSIBILIDAD	n	ESPECIFICIDAD
Tubo	2261	99,6%	1016	100%
Porta	474	100%	154	100%

CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DE LOS RESULTADOS

Cuando se conserva adecuadamente y se usa siguiendo los procedimientos descritos en la sección Procedimiento de la prueba, este reactivo aglutinará los hematíes que tengan el antígeno D. La reactividad de cada lote se demuestra en pruebas realizadas según el procedimiento recomendado usando hematíes heterocigóticos y homocigóticos de distintos donantes.

Handwritten initials and marks.

Signature of Sylvia Martinez Goya
SYLVIA MARTINEZ GOYA
 Apoderada

Signature of Gabriel Servidio
GABRIEL SERVIDIO
 CO-DIRECTOR TECNICO
 M.N. 15.957 M.P. 18.851
 JOHNSON & JOHNSON MEDICAL S.A.

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

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

Expediente nO 1-47-13687/13-3

Se autoriza a la firma JOHNSON & JOHNSON MEDICAL S.A. a importar y comercializar el Producto para diagnóstico de uso in vitro denominado Anti-D MolterClone™ / Prueba cualitativa con anticuerpos monoclonales para reconocer el antígeno D (RH1) en hematíes humanos. En envases conteniendo: 3 viales por 10ml. Vida útil: TRES (3) años desde fecha de elaboración, conservado entre 2 y 8°, Se le asigna la categoría: venta a Laboratorios de análisis Clínicos por hallarse en las condiciones establecidas en la Ley NO 16.463 Y Resolución Ministerial NO 145/98. Lugar de elaboración: Milipore Ltd. Fleming Road! Kirkton Campus, Livingston, EH54 7BN, Escocia (REINO UNIDO) para: Ortho Clinical Diagnostics 1001, US Highway 2020, Raritan, NJ 08869 (USA). En las etiquetas de los envases, anuncios y prospectos deberá constar PRODUCTO PARA DIAGNOSTICO USO IN VITRO AUTORIZADO POR LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA. certificado

noo...o...8...J.6...~.

ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA'

Buenos Aires, 17 FEB. 2016

él'

Firma y sello

Dr. ROBERTO LEO!!
Subsecretario Nacional
A.N.M.A.T.