



NACIONAL



DISPOSICION 2674/1999

**ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y
TECNOLOGIA MEDICA (ANMAT)**

Normas reglamentarias atinentes al registro de productos para diagnóstico de uso "in vitro".

Fecha de Emisión: 26/05/1999; Publicado en: Boletín Oficial 02/06/1999

Artículo 1° - A los efectos de la presente Disposición consideráanse Productos para Diagnóstico de uso "in vitro", a todos aquellos Reactivos, Instrumentos y Sistemas, junto con las instrucciones para su uso, que contribuyan a efectuar una determinación, cuali, cuanti o semicuantitativa en una muestra biológica, y que no sean ingeridos, inyectados o inoculados a seres humanos y que son utilizados únicamente para proveer información sobre especímenes extraídos del organismos humano.

Art. 2° - A los fines del registro de los productos a los que se hace referencia en el Artículo 1° deberá cumplirse con los requisitos técnicos establecidos en el Anexo I de la presente Disposición, con carácter de Declaración Jurada.

Art. 3° - La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica se expedirá en un plazo de 90 (noventa) días respecto de la autorización para la venta de los productos de elaboración nacional y de los productos importados comercializados en alguno de los países incluidos en el Anexo III de la presente Disposición. Transcurrido el plazo, el interesado podrá solicitar que la Administración se expida al respecto, quien deberá autorizar o rechazar la petición.

El referido plazo quedará interrumpido mientras se encuentre pendiente la entrega de documentación, productos y/o tecnología necesaria para la realización de la evaluación y el o los informes de la evaluación de los productos requeridos por la Autoridad de aplicación.

Art. 4° - La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, realizará para el registro los análisis previos de todo producto destinado a la determinación de enfermedades infecto-contagiosas, de transmisión sexual o sanguínea, para identificación de grupo sanguíneo o para autoevaluación (Grupos C y D del Anexo II de la presente Disposición), en aquellos organismos previamente reconocidos. En caso de ser necesario esta Administración Nacional podrá realizar la evaluación técnica de otros productos no contemplados en estos grupos.

Art. 5° - A los fines de verificar el cumplimiento de la presente Disposición, la Autoridad Sanitaria efectuará inspecciones con o sin retiro de muestras en los laboratorios elaboradores, fraccionadores y/o importadores, en los depósitos de los mismos, depósitos aduaneros, distribuidores y bocas de expendio.

Art. 6° - Apruébanse los Anexos I, II y III de la presente Disposición.

Art. 7° - Adóptanse los conceptos y definiciones aplicables a los productos para diagnóstico de uso in vitro incluidos en el Anexo IV de la presente Disposición.

Art. 8° - Anótese, comuníquese a quienes corresponda, publíquese en el Boletín Informativo. Dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial para su publicación, cumplido, archívese PERMANENTE.

ANEXO I

REQUISITOS PARA LA PRESENTACION CORRESPONDIENTE A PRODUCTOS PARA DIAGNOSTICO DE "USO IN VITRO"

REQUERIMIENTOS GENERALES

- 1 - Nota de presentación, donde deberá constar razón social de la empresa solicitante y número de disposición habilitante de la misma.
- 2 - Fotocopia de la Habilitación del Establecimiento o firma comercial para elaborar, fraccionar y/o importar o exportar Productos para Diagnóstico uso "in vitro" expedida por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Para productos elaborados en terceros, copia del contrato correspondiente.
- 3 - Fotocopia de la Inscripción del Profesional habilitado como Director Técnico por el MS y AS.
- 4 - En el caso de firmas importadoras: Fotocopia del Contrato/ Certificado de Representación y/o Distribución entre la firma importadora que solicita el registro del producto y la empresa elaboradora.
- 5 - Para el caso de firmas importadoras: Constancia de comercialización del producto o de autorización para su comercialización en uno de los países contemplados en el ANEXO III de la presente Disposición emitida por Autoridad Sanitaria del país que corresponda, debiendo estar actualizada a la fecha de presentación.
- 6 - Para el caso de firmas importadoras, habilitación del establecimiento proveedor en el país de origen como elaborador de productos para diagnóstico uso in vitro y Constancia extendida por la Autoridad Sanitaria del país de origen del cumplimiento de buenas prácticas de fabricación y control.
- 7 - Para el registro de productos para radianálisis: Copia de la habilitación extendida por la Autoridad Regulatoria Nuclear para el establecimiento y para el profesional responsable en el manejo de radioisótopos.

REFERENCIAS DEL PRODUCTO

- 1 - Nombre del Producto
- 2 - Formas de presentación del producto y la composición de cada uno de los componentes que constituye el conjunto del producto, incluyendo el nombre y sinónimos de cada sustancia, activa o no, que figure en cada unidad del producto, así como la indicación de las unidades métricas de volumen, peso, actividad u otra unidad característica de cada componente, de acuerdo con las informaciones de los rótulos y de las instrucciones de uso.
- 3 - Descripción de la finalidad o uso del producto, de acuerdo con las informaciones de los rótulos y de las instrucciones de uso.
- 4 - Descripción de las precauciones, de los cuidados especiales y esclarecimientos sobre los riesgos provenientes del manipuleo del producto y su descarte, cuando fuera el caso, de acuerdo con las informaciones de los rótulos y de las instrucciones de uso.
- 5 - Método de evaluación del producto empleado por el establecimiento elaborador nacional o extranjero y resultados que expresen, cuando corresponda, las características específicas de desempeño, tales como:
 - a) Sensibilidad.
 - b) Especificidad.
 - c) Potencia, inexactitud e imprecisión.
 - d) Estabilidad y condiciones de conservación.
 - e) Valores de referencia.
- 6 - Flujograma básico del proceso de producción conteniendo las fases o etapas de la fabricación del producto, con la descripción resumida de cada fase o etapa hasta la obtención del producto terminado, para los productos de fabricación y/o acondicionamiento local.

ROTULOS

I. PROYECTO DE ROTULOS.

Los modelos de rótulos deberán presentarse por triplicado, en idioma español y contendrán la siguiente información:

1. Nombre del producto.
2. Nombre del establecimiento elaborador y/o importador, domicilio legal, nombre del

Director Técnico. En caso de productos importados totalmente terminados, acondicionados localmente o fraccionados deberá constar el origen de elaboración (nombre y dirección).

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

4 - Número de lote o partida.

5 - Fecha de vencimiento.

6 - Constitución del equipo (Relación de los componentes). Número de determinaciones posibles siguiendo la/s metodología/s propuestas.

7 - Indicación de las unidades métricas, tales como volumen, peso, actividad u otra unidad característica de cada componente del producto, en conformidad con el Sistema Internacional de Unidades, cuando corresponda. En caso de productos para radianálisis indicar contenido radiactivo (actividad).

8 - Leyenda "Uso In-Vitro".

9 - Descripción de la finalidad de uso del producto.

10 - Descripción de las precauciones, de los cuidados especiales e instrucciones sobre los riesgos derivados del uso del producto y su descarte, identificando con los símbolos internacionales correspondientes o leyendas tales como "Tóxico", "Potencialmente Infeccioso" o "Radiactivo".

11 - Indicación de las condiciones adecuadas de almacenamiento y transporte del producto, incluyendo, entre otras, los límites de temperatura y luz, conforme a cada caso.

12 - Para productos para autoevaluación debe indicarse la leyenda "Ensayo orientativo para la Autodetección ... (debe indicarse la finalidad a que está destinado)... sin valor diagnóstico".

II. IMPLEMENTACION DE LA DESCRIPCION DEL ROTULO

1 - Todas las informaciones relacionadas en el apartado "Proyecto de Rótulos" deben constar en el rótulo externo del producto.

2. Las informaciones relacionadas en los ítem 1, 4, 5, 7, 11 del apartado "Proyecto de Rótulos" deberán constar en el rótulo interno del producto.

3. Las informaciones relacionadas en los ítem 9 y 10 del apartado "Proyecto de Rótulos" podrán ser indicadas en los rótulos externos como "Ver Instrucciones de Uso".

MANUAL DE INSTRUCCIONES

I. PROYECTO DE MANUAL DE INSTRUCCIONES

El modelo de las instrucciones de uso que acompañan a un producto para diagnóstico de "uso in-vitro" deberá presentarse por triplicado, en idioma español y contendrá la siguiente información preferentemente en el orden indicado a continuación:

1 - Nombre comercial del producto.

2 - Descripción de la finalidad de uso del producto. Para Productos para autoevaluación debe indicarse de la siguiente forma: "Ensayo orientativo para la autodetección... (indicar finalidad de uso)... sin valor diagnóstico".

3 - Descripción del principio de acción o aplicación del producto, informando la base científica así como la explicación concisa de la metodología, técnicas o reacciones involucradas. Para productos para autoevaluación debe indicarse: breve descripción de la utilidad del ensayo y la Leyenda "Leer atentamente las instrucciones antes de proceder a la evaluación del ensayo y seguirlas expresamente".

4 - Relación de todos los componentes provistos con el producto, describiendo las especificaciones o características técnicas cualitativas y cuantitativas de cada componente, de acuerdo con la información de los rótulos previstos, incluyendo, conforme a cada caso:

a) La denominación genérica o usual, con la composición, cantidad, proporción o concentración de cada componente involucrado en la reacción.

b) La modalidad de medida de la actividad, potencia, avidéz o título, cuando se trate de material biológico.

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

6 - Indicación de las condiciones adecuadas de almacenamiento y transporte del producto para garantizar la estabilidad de sus componentes, incluyendo, entre otras, los límites de temperatura, humedad o protección de la luz, conforme a cada caso, de acuerdo con las

informaciones de los rótulos, incluyendo una descripción de los ensayos apropiados, cuando sean aplicables, para identificar inestabilidades físicas, químicas o biológicas, tratando de asegurar el desempeño adecuado del producto.

7 - Descripción de las precauciones, de los cuidados especiales y aclaraciones sobre los riesgos con el uso del producto, incluyendo obligatoriamente la información de "solamente para uso diagnóstico in-vitro", de acuerdo con las informaciones de los rótulos detallando, cuando sea posible:

- a) Las alteraciones de las características del producto.
- b) Las precauciones y cuidados en cuanto al manipuleo del producto. Para productos para radianálisis debe indicarse: "Este material radiactivo debe ser adquirido, poseído y utilizado por profesionales autorizados y en locales habilitados a tal fin por la Autoridad Regulatoria Nuclear".
- c) Las orientaciones para el descarte correcto y seguro del producto. Para productos para autoevaluación deberá constar la leyenda "Ante cualquier duda consulte con su médico", en los envases deberá mencionarse si se trata de una o más determinaciones, en todos los casos deberá indicarse claramente "Descartar la unidad con posterioridad a su uso". Para productos para radianálisis debe indicarse además "El descarte del mismo quedará sujeto a la reglamentación vigente".
- d) Las instrucciones de bioseguridad para protección del consumidor y, cuando se trate de productos derivados de sangre humana o animal o de organismos genéticamente modificados (OGM), informar los procedimientos necesarios para eliminar los materiales infectivos así como alertar al consumidor sobre la potencialidad de transmisión de enfermedades infecciosas, cuando fuera el caso.

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

- a) Su obtención y preparación, incluyendo anticoagulantes y conservantes necesarios para mantener la integridad del analito en la muestra, así como las precauciones especiales en la preparación del paciente, cuando sea importante para validar la aplicación del producto.
- b) Los cuidados de almacenamiento y transporte, destinados a la estabilidad de la muestra.
- c) Las precauciones con el uso y descarte de la muestra.
- d) Los factores interferentes que contraindiquen el uso de la muestra.
- e) Las influencias preanalíticas, tales como, anticoagulantes, luz, temperatura o humedad, así como otras influencias físicas, químicas o biológicas.

9 - Descripción del proceso de medición, detallando:

- a) La preparación de la medición, con todas las operaciones introductorias necesarias para la correcta aplicación del producto, incluyendo las instrucciones adecuadas para la reconstitución, mezcla, dilución u otra forma de preparación de los reactivos de trabajo, así como citar las especificaciones del diluyente a ser utilizado.
- b) Las técnicas de aplicación de los reactivos y de los demás componentes del producto, describiendo los volúmenes utilizados, los tiempos requeridos en cada etapa o fase, las condiciones físicas del ambiente, así como los ajustes de los instrumentos de medición del producto, de la técnica o de la reacción.
- c) Las informaciones sobre procedimientos adicionales relevantes para ejecutar una medición, incluyendo datos sobre la estabilidad del producto final, de la técnica o de la reacción y el tiempo dentro del cual este producto puede ser medido con exactitud.

10 - Orientaciones sobre los procedimientos de calibración del proceso de medición, detallando:

- a) La preparación de la curva de calibración, con ejemplo gráfico de considerarse necesario.
- b) El cálculo del factor de calibración.
- c) La linealidad o rango dinámico con la descripción de los intervalos de calibración, incluyendo el menor y el mayor valor mensurable.

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

- a) Las ecuaciones con descripción de sus variables;

- b) Los cálculos con orientaciones paso a paso, de ser necesario;
- c) Las unidades de expresión de los resultados.

12 - Informaciones sobre las limitaciones del proceso de medición, incluyendo orientaciones sobre la utilización de pruebas adicionales más específicas o sensibles, cuando los resultados así lo sugieran.

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

14 - Informaciones sobre los valores de referencia obtenidos en poblaciones sanas o valores demográficos, epidemiológicos, estadísticos, deseables, terapéuticos o tóxicos, utilizando aquel que mejor se aplique.

15 - Descripción de las características de desempeño del producto, detallando:

- a) La inexactitud con datos de recuperación y comparación con método de referencia o conocido;
- b) La imprecisión con la reproductibilidad intraensayo e interensayo;
- c) La especificidad diagnóstica o metodológica;
- d) La sensibilidad diagnóstica o metodológica;
- e) Materiales de referencia nacionales o internacionales utilizados para su calibración;
- f) Los efectos de la matriz provenientes de la presencia de proteínas, lípidos, bilirrubina, productos de hemólisis de otros interferentes y resultados producidos por la dilución de la misma, con las recomendaciones para eliminar la acción de los mismos, cuando sea posible.

16 - Referencias bibliográficas cuyo contenido fundamenta o comprueba las informaciones provistas.

17 - Indicación al consumidor:

a - Términos y condiciones de garantía de calidad del producto

b - Información para contactar al solicitante

c - Para productos para autoevaluación indicar Advertencias y Precauciones y leyenda "Ante cualquier duda consulte a su médico".

II. IMPLEMENTACION DEL MANUAL DE INSTRUCCIONES

1 - Las informaciones relacionadas con los ítem 1, 2, 3, 4, 5, 6, y 7 del apartado "Proyecto de Manual de Instrucciones", deberán constar obligatoriamente en el manual de instrucciones de todos los productos para diagnóstico de uso in-vitro.

2 - Las informaciones relacionadas con los ítem 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 y 17 del apartado "Proyecto de Manual de Instrucciones", deberán constar en las instrucciones de uso cuando sean aplicables al producto para diagnóstico de uso in-vitro.

3 - Cuando las dimensiones del embalaje del producto lo permitan, las informaciones del manual de instrucciones de uso podrán ser fijadas en su rótulo.

ANEXO II

CLASIFICACION DE PRODUCTOS PARA DIAGNOSTICO DE USO IN-VITRO

GRUPO A: Todos los productos destinados al diagnóstico de enfermedades no infecciosas o no transmisibles.

GRUPO B: Todos los productos para diagnóstico de enfermedades infectocontagiosas excepto aquellos pertenecientes al GRUPO C.

GRUPO C: Todos los productos para diagnóstico destinados a la detección de enfermedades infectocontagiosas sexualmente transmisibles, o transmitidas por la sangre o sus derivados, como también para identificación de grupos sanguíneos.

GRUPO D: Productos para Autoevaluación.

ANEXO III

LISTADO DE PAISES

ALEMANIA

AUSTRIA

BELGICA

CANADA

CONFEDERACION HELVETICA

DINAMARCA

ESPAÑA
ESTADOS UNIDOS
FINLANDIA
FRANCIA
ISRAEL
ITALIA
JAPON
PAISES BAJOS
REINO UNIDO
SUECIA
AUSTRALIA
PAISES INTEGRANTES DEL MERCOSUR
ANEXO IV

CONCEPTOS Y DEFINICIONES

MODIFICACION DEL REGISTRO: Toda modificación del producto o sistema que no implique cambios en el principio metodológico, composición cuali-cuantitativa, aplicación o finalidad de uso.

ANALISIS DE PRODUCTO PARA REGISTRO: Para registro de todo producto destinado a la determinación de enfermedades infectocontagiosas, de transmisión sexual o sanguínea, para identificación de grupos sanguíneos o para autoevaluación, la Autoridad Sanitaria deberá realizar los análisis previos, quedando facultada la misma para evaluar técnicamente, de ser necesario, otros productos no contemplados en este grupo.

CALIBRACION: Conjunto de operaciones que establece, con la mayor exactitud posible, y bajo condiciones debidamente especificadas, la correspondencia entre los valores indicados por un instrumento de medida y los correspondientes a un material de referencia, con el fin de ajustar o estandarizar instrumentos y/o procedimientos de laboratorio.

TITULAR: Es la designación dada al solicitante después de la concesión del registro.

DILUCION: Conjunto de operaciones destinadas a disminuir la concentración de una sustancia a determinar en una muestra, con la finalidad de colocar una concentración dentro de un rango de valores donde el mensurando sea medido correctamente.

EMBALAJE: Envoltura, recipiente o cualquier forma de acondicionamiento, destinado a empaquetar, envasar, proteger o mantener los productos.

EMBALAJE EXTERNO: Es aquel que acondiciona externamente al producto y a todos sus componentes.

EMBALAJE INTERNO: Es aquel que está en contacto directo con el producto o componentes del mismo.

ESPECIFICIDAD CLINICA O DIAGNOSTICA: Incidencia de resultados verdaderamente negativos, obtenidos cuando el ensayo es aplicado en individuos seguramente no portadores de la enfermedad en estudio.

ESPECIFICIDAD METODOLOGICA: Aptitud de un método en determinar solamente lo que se propone medir.

ESTABILIDAD: Es la capacidad de un producto en mantener inalterables sus características y/o su desempeño durante un determinado período de tiempo, de acuerdo con las condiciones adecuadas previamente establecidas.

FABRICANTE: Persona física o jurídica, pública o privada, que desarrolla las actividades de fabricación de un producto.

PROVEEDOR: Persona física o jurídica, pública o privada, nacional o extranjera, que desarrolla las actividades de producción, montaje, diseño, construcción, transformación, importación, exportación, distribución o comercialización de los productos.

IMPRESOS: Manual de instrucciones de uso, embalajes, cartuchos, rótulos, prospectos u otros documentos que acompañan al producto, conteniendo informaciones y orientaciones al usuario, suficientes y adecuadas para el uso correcto y seguro del producto.

INEXACTITUD: Diferencia numérica entre la media de un conjunto de medidas y el valor verdadero.

LOTE O PARTIDA: Cantidad de producto producido en un ciclo de fabricación, cuya

característica esencial es la homogeneidad.

MATERIA PRIMA: Sustancia activa o no, empleada en la fabricación de productos; puede formar parte (inalterada o modificada) del producto final o desaparecer durante el proceso.

MATRIZ: Medio donde la sustancia a medir se encuentra presente.

METODO DE REFERENCIA: Método que, después de una exhaustiva investigación, demostró presentar inexactitud poco significativa, cuando es comparado con su imprecisión. El término es muchas veces usado genéricamente, para denominar un método con el cual otro en ensayo es comparado.

NUMERO DE LOTE: Cualquier combinación de números y/o letras a través de la cual se puede rastrear la historia completa de la fabricación de ese lote de producto.

PRUEBAS DE RECUPERACION: Procedimientos para determinación del error sistemático proporcional.

REGISTRO DEL PRODUCTO: Acto privativo del órgano competente de la Autoridad Sanitaria, destinado a comprobar el derecho de fabricación, transformación, importación, exportación, distribución o comercialización de productos.

REFERENCIA DEL PRODUCTO: Documento presentado a la Autoridad Sanitaria por el solicitante, describiendo los elementos que componen y caracterizan al producto, establezcan sus características, finalidades, modo de uso, contenido, cuidados especiales y potenciales riesgos y toda información adicional que posibilite al órgano competente emitir decisión sobre el pedido de registro.

REPRODUCTIBILIDAD INTRA-ENSAYO: Grado de concordancia entre los resultados de mediciones sucesivas de una misma sustancia, efectuadas en las mismas condiciones de medición, pudiendo ser expresadas cuantitativamente en función de las características de dispersión de los resultados.

REPRODUCTIBILIDAD INTER-ENSAYO: Grado de concordancia entre los resultados de mediciones de una misma sustancia, efectuadas en condiciones variadas de medición pudiendo ser expresadas cuantitativamente en función de las características de dispersión de los resultados.

DIRECTOR TECNICO: Profesional de nivel superior, legalmente habilitado, con inscripción en el Ministerio de Salud y Acción Social, responsable por la tecnología del producto.

ROTULO/ETIQUETA: Identificación impresa, litografiada, pintada, grabada a fuego, a presión o calcada, aplicada directamente sobre recipientes, contenedores, envoltorios o cualquier otro protector de embalaje interno y/o externo, no pudiendo ser removida o alterada fácilmente con el uso del producto y/o durante el transporte o almacenamiento del mismo.

SENSIBILIDAD CLINICA O DIAGNOSTICA: Incidencia de los resultados verdaderamente positivos, obtenidos cuando un ensayo es aplicado en muestras provenientes de individuos seguramente portadores de la enfermedad en estudio.

SENIBILIDAD METODOLOGICA: Variación de respuesta de un método de medición dividida por la correspondiente variación de la sustancia a ser medida o la menor cantidad, diferente de cero, que el método consigue medir.

SOLICITANTE: Persona física o jurídica, pública o privada que solicita el registro del producto para diagnóstico de uso in-vitro, asumiendo todas las responsabilidades legales relacionadas con la veracidad de las informaciones y calidad del producto.

VALOR DE REFERENCIA: Rango de valores para determinado analito obtenido en una población seleccionada por criterios étnicos, epidemiológicos, demográficos y estadísticos.

