



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

DISPOSICIÓN N° 3464

BUENOS AIRES, 08 ABR. 2016

VISTO el expediente N° 1-47-21241/12-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por los presentes actuados la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A. solicita autorización para la venta a laboratorios de análisis clínicos del Producto para diagnóstico de uso "in vitro" denominado BENZODIAZEPINES / ENZIMOINMUNOANÁLISIS PARA LA DETERMINACIÓN CUALITATIVA Y SEMICUANTITATIVA DE BENZODIAZEPINAS EN ORINA HUMANA CON LOS SISTEMAS AEROSSET Y ARCHITECT C SYSTEMS .

Que a fojas 150 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 establece la Ley N° 16.463, Resolución Ministerial N° 145/98 y Disposición ANMAT N° 2674/99.

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

[Handwritten signature]
[Handwritten initials]



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

DISPOSICIÓN N° 3464

Por ello;

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase la venta a laboratorios de análisis clínicos del producto de diagnóstico para uso in Vitro denominado BENZODIAZEPINES / ENZIMOINMUNOANÁLISIS PARA LA DETERMINACIÓN CUALITATIVA Y SEMICUANTITATIVA DE BENZODIAZEPINAS EN ORINA HUMANA CON LOS SISTEMAS AEROSSET Y ARCHITECT C SYSTEMS, el que será elaborado por MICROGENICS CORP. 46360 Fremont Blvd. Fremont, CA 94538. (U.S.A.) e importado terminado por la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., en envases conteniendo: R1 (2 x 31 ml) y R2 (2 x 31 ml), con una vida útil de 12 (DOCE) meses, desde la fecha de elaboración conservado entre 2 y 8 °C, y que la composición se detalla a fojas 31.

ARTICULO 2º.- Acéptense los proyectos de rótulos y Manual de Instrucciones a fojas 92 a 97, 103 a 138, 140, 142 y 144 (desglosándose las fojas 92, 95, 103 a 114 y 140) debiendo constar en los mismos que la fecha de vencimiento es la declarada por el elaborador impreso en los rótulos de cada partida.

ARTÍCULO 3º.- Extiéndase el Certificado correspondiente.

ARTICULO 4º.- LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA se reserva el derecho de reexaminar los

A
lin



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

DISPOSICIÓN N° 3464

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 Mesa de Entradas de la Dirección Nacional de Productos Médicos 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 N° 1-47-21241/12-9

DISPOSICIÓN N°: 3464

Fd

A E

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

BenzM

CONT

R1 2 x 31 mL

R2 2 x 31 mL

Benzodiazepines

REF 3L39-20



FOR USE WITH

ARCHITECT AEROSOL

INGRED

CONC

R1

Anti-benzodiazepine polyclonal antibodies (sheep) < 0.008 mg/ml.
Anti-Benzodiazepin-Antikörper (Schaf, polyklonal)
Anticorps polyclonaux anti-benzodiazépine (mouton)
Anticorpi policlonali anti-benzodiazepina (pecora)

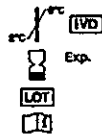
OSP ≤ 0.0082 g/mL
HAD ≤ 0.0078 g/mL

R2

Benzodiazepine labeled with G6PDH
G6PDH-markierte Benzodiazepin
Benzodiazépine marquée à la G6PDH
Benzodiazepina marcate con G6PDH

≤ 0.016 mg/mL

en	de	fr	es	it
Intended Use: For the qualitative and semiquantitative determination of benzodiazepines in human urine.	Verwendungszweck: Zur qualitativen und semiquantitativen Bestimmung von Benzodiazepinen in Humanurin.	Domaine d'application: Pour la détermination qualitative et semi-quantitative des benzodiazépines dans l'urine humaine.	Finalidad de uso: Para la determinación cualitativa y semicuantitativa de benzodiazepinas en orina humana.	Finalità d'uso: per la determinazione qualitativa e semiquantitativa di benzodiazepine in campioni di urina umana.
This assay provides only a preliminary analytical test result. A more specific alternate chemical method must be used in order to obtain a confirmed analytical result.	Dieser Assay liefert nur ein vorläufiges analytisches Testergebnis. Um ein bestätigtes analytisches Testergebnis zu erhalten, muss ein anderes, spezifischeres chemisches Testverfahren verwendet werden.	Ce dosage ne fournit qu'un résultat analytique préliminaire. Pour obtenir la confirmation du résultat analytique, une autre méthode de dosage chimique plus spécifique doit être utilisée.	Este ensayo sólo ofrece un resultado analítico preliminar. Para obtener un resultado analítico confirmatorio, se debe utilizar un método químico alternativo más específico.	Questo dosaggio fornisce solo un risultato analitico preliminare. Per ottenere un risultato analitico confermato, occorre utilizzare un metodo chimico alternativo più specifico.



www.abbottdiagnostics.com



Microgenics Corporation
46360 Fremont Blvd.
Fremont, CA 94538 USA

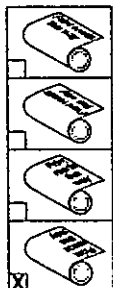
Microgenics GmbH
Spitzhofenstrasse 94
D-84032 Pilsen Germany
Tel: +49 (0) 931 899 99 0

T.K. 72-135 0147317D

Distributed by:
Merckle durch
Distribut per
Distributo da

Abbott Laboratories, Inc.
Abbott Park, IL 60054 USA

0147317D
BenzM
3L39-20
Size: 9.25 x 3.25 in.
Microgenics



- Graphics:
- 3L3920.eps
- Abt_Sm_1C_BLK.eps
- Banner ARCH_AERO_329_nt.eps
- CE.eps
- CONC.eps
- consult instructions.eps
- CONT.eps
- EC REP.eps
- FOR USE WITH.eps
- hourglass.eps
- INGRED.eps
- IVD.eps
- LOT.eps
- manufacturer.eps
- Print reads this way 4.eps
- R1.eps
- R2.eps
- REF.eps
- thermo_CC_2-8.eps

- Fonts:
- Helen Pro Bold
- Helen Pro Italic
- Helen Pro Regular

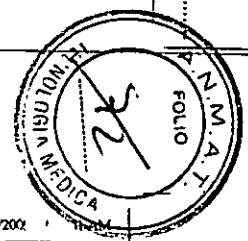
- Colors:
- Black
- PANTONE 329 CVC

(Handwritten signature)
DR. MIGUEL LIGUORI
 Co-Director Técnico
 Abbott Laboratories Argentina S.A.
 DIVISION DIAGNOSTICOS

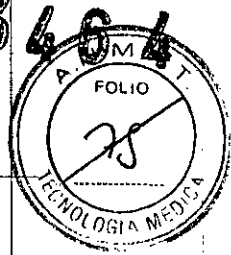
08 ABR. 2016

3464

REFOLIADO:
Direc. Tecnología Médica



REFOLIADO: 95
Direc. Tecnología Médica



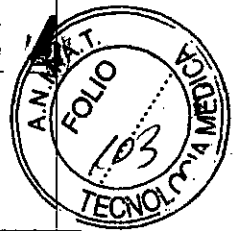
SOBREROTULO

IMPORTADO Y DISTRIBUIDO POR:
ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A.
Ing. Butty 240 P12 (C1001AFE) C.A.B.A.
Dep: Ing. Pienovi 104-Avell-Prov.Bs.As.
Número Lista:
Elaborado en: USA
DIR. TEC.: Farma. Mónica E. Yoshida
Producto de diagnóstico uso "in vitro"
AUTORIZADO POR A.N.M.A.T.
CERT.: N°

↙

A large, stylized handwritten signature in black ink, likely belonging to Dr. Miguel Liguori.

Dr. MIGUEL LIGUORI
Co-Director Técnico
Abbott Laboratories Argentina S.A.
DIVISIÓN DIAGNÓSTICOS



PROYECTO DEL MANUAL DE INSTRUCCIONES

NOMBRE

BENZODIAZEPINES

NOTA: lea atentamente estas instrucciones de uso antes de utilizar este producto. No se puede garantizar la fiabilidad de los resultados del ensayo si no se siguen exactamente estas instrucciones de uso.

NOTA: consulte las modificaciones marcadas

FINALIDAD DE USO

El ensayo Benzodiazepines se utiliza para la determinación cualitativa y semicuantitativa de la benzodiazepina en orina humana con los sistemas AERASET y ARCHITECT cSystems. El punto de corte para la aplicación cualitativa es de 200 ng/ml. Este ensayo ha sido validado para el uso en laboratorios clínicos y proporciona únicamente un resultado analítico preliminar. Si desea obtener un resultado analítico confirmatorio, se debe utilizar un método químico alternativo más específico. El método confirmatorio de mayor aceptación es la cromatografía de gases/espectrometría de masas (GC/MS).^{1,2} La consideración clínica y el buen juicio profesional se deben aplicar a todo resultado de los ensayos de drogas de adicción, especialmente en la utilización de resultados preliminares positivos.

RESUMEN Y EXPLICACION DEL ENSAYO

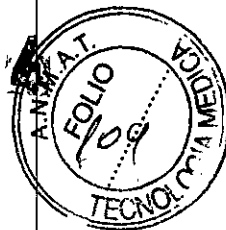
Las benzodiazepinas son fármacos hipnótico-sedantes que producen dependencia. Las benzodiazepinas son de estructura similar e incluyen una gran variedad de fármacos tales como alprazolam, clordiazepóxido, diazepam, lorazepam, oxazepam y triazolam. Se absorben y metabolizan a diferentes velocidades y, por tanto, los efectos psicoactivos varían con la velocidad de absorción. Baselt describe el metabolismo y la toxicología de numerosas benzodiazepinas, como alprazolam, bromazepam, clordiazepóxido, clobazam, clonazepam, clorazepato, diazepam, estazolam, flunitrazepam, flurazepam, halazepam, lorazepam, medazepam, midazolam, nitrazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, temazepam y triazolam.³ (En la bibliografía se incluyen los respectivos números de páginas.)

PRINCIPIOS BIOLÓGICOS DEL PROCEDIMIENTO

El ensayo Benzodiazepines utiliza una técnica de enzoinmunoanálisis homogéneo⁴ mediante reactivos líquidos listos para su uso. Este ensayo utiliza anticuerpos policlonales que detectan la mayoría de las benzodiazepinas y sus metabolitos en la orina. El ensayo se basa en una competición por un número determinado de sitios de unión del anticuerpo específico entre el fármaco marcado con la enzima y el fármaco presente en la muestra de orina. En ausencia de fármaco en la muestra, el anticuerpo específico se une al fármaco marcado con glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH) y la actividad enzimática se inhibe. Este fenómeno crea una relación directa entre la concentración del fármaco en la muestra de orina y la actividad enzimática. La actividad enzimática de la G6PDH se determina espectrofotométricamente a 340/412 nm (416 nm para c4000 y c16000) midiendo su capacidad de convertir el dinucleótido de nicotinamida adenina (NAD) en NADH.

Dr. Jorge Marun
Co-Director Técnico
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dr. Miguel Liguori
Apoderado
Abbott Laboratories Argentina S.A.



Metodología: enzimoimmunoanálisis

REACTIVOS

Equipo de reactivos

REF Benzodiazepines se suministra como un equipo de 2 reactivos líquidos, listo para su uso, que contiene:

R1 2 x 31 ml

R2 2 x 31 ml

Se calcula que el número de análisis por equipo es de aproximadamente 500. El cálculo está basado en el volumen mínimo de llenado de reactivos por equipo.

Componentes de los reactivos	Concentración
R1 Anticuerpos (policlonales, de oveja) antibenzodiazepina	≤ 0,008 mg/ml
G6P	≤ 0,0062 g/ml
NAD	≤ 0,0076 g/ml
R2 Benzodiazepina marcada con G6PDH	≤ 0,016 mg/ml

Componentes inactivos: **R1** y **R2** contienen tampón TRIS y seroalbúmina bovina (BSA). Como conservante se ha añadido azida sódica (< 0,1%).

MANEJO Y ALMACENAMIENTO DE LOS REACTIVOS

Manejo de los reactivos

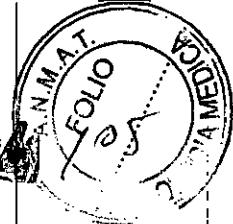
- **R1** Listo para usar. Antes del uso, invierta el frasco varias veces sin que se formen burbujas.
- **R1** Listo para usar. Antes del uso, invierta el frasco varias veces sin que se formen burbujas.
- En caso de que existan burbujas de aire en el cartucho del reactivo, elimínelas con un bastoncillo nuevo. Otra posibilidad sería dejar reposar el reactivo a la temperatura de almacenamiento apropiada para que se disipen las burbujas. Para minimizar la pérdida de volumen, no utilice una pipeta de transferencia para eliminar las burbujas. **ATENCIÓN:** las burbujas del reactivo pueden interferir en la detección correcta del nivel de reactivo en el cartucho, provocando una aspiración insuficiente del reactivo que, a su vez, puede afectar a los resultados.
- Si el cartucho de reactivo **R1** o **R1** se agota, sustituya ambos cartuchos y valide el sistema analizando los controles.

Almacenamiento de los reactivos

- La estabilidad de los reactivos cargados en el sistema es de 56 días si se cumplen los criterios establecidos de control de calidad. Si desea más información, consulte el apartado Control de calidad en estas instrucciones de uso.
- Los reactivos que no se hayan abierto permanecen estables hasta la fecha de caducidad si se almacenan a una temperatura entre 2°C y 8°C.

Dr Jorge Marun
Co-Director Técnico
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dr Miguel Liguori
Apoderado
Abbott Laboratories Argentina S.A.



Indicaciones de descomposición

Si hay indicios de fugas, turbidez extrema, desarrollo microbiano, si la calibración no cumple los requisitos establecidos en las instrucciones de uso del reactivo o en el Manual de operaciones específico del instrumento o si los controles no cumplen los criterios definidos, es posible que el reactivo sea inestable o se haya descompuesto.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Precauciones para los usuarios

- Para uso en diagnóstico *in vitro*.
- No utilice los componentes transcurrida la fecha de caducidad.
- No mezcle entre sí materiales de equipos con distintos números de lote.
- Este producto contiene azida sódica; si desea una enumeración más detallada, consulte el apartado REACTIVOS de estas instrucciones de uso. En contacto con ácidos libera gases muy tóxicos. Elimínense los residuos del producto y sus recipientes con todas las precauciones posibles.

NOTA: si desea más información sobre el manejo y la eliminación adecuada de los reactivos que contienen azida sódica, consulte el *capítulo 8* del Manual de operaciones específico del sistema.

- **ATENCIÓN:** este producto requiere el manejo de muestras de origen humano. Maneje todos los materiales de origen humano como potencialmente infecciosos y siga las instrucciones específicas en la publicación "OSHA Standard on Bloodborne Pathogens".⁵ En el caso de materiales que contengan o pudieran contener agentes infecciosos, se deben seguir las prácticas de seguridad biológica "Biosafety Level 2"⁶ u otras normativas equivalentes.^{7,8}

RECOGIDA Y MANEJO DE LAS MUESTRAS

Recoja las muestras de orina en recipientes de plástico o de vidrio limpios.

Se recomienda el análisis de muestras de orina recién recogidas. Las muestras con un intervalo de pH entre 3 y 11 son adecuadas para el análisis con este ensayo.

Según las recomendaciones aprobadas para los análisis de orina en el laboratorio por el Clinical and Laboratory Standards Institute (antiguamente NCCLS), antes del análisis, las muestras de orina se pueden almacenar a una temperatura entre 2°C y 8°C durante 5 días laborables. En el caso de períodos de almacenamiento más largos antes del análisis o de retención de muestra tras el análisis, este organismo recomienda congelar las muestras a una temperatura igual o inferior a -20°C.⁹ Descongele y mezcle las muestras antes del análisis.

NOTA: se debe comprobar si hay partículas en suspensión en las muestras almacenadas. Si las hubiera, las muestras se deben mezclar y centrifugar adecuadamente para eliminarlas antes de proceder al análisis.

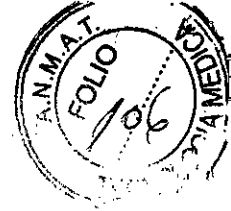
Se debe evitar que las muestras pipeteadas contengan residuos. Se recomienda centrifugar las muestras muy turbias antes del análisis. La adulteración de las muestras de orina puede ocasionar resultados erróneos.

Si sospecha que una muestra pueda estar adulterada, recoja otra muestra y envíe ambas al laboratorio para su análisis.

Si desea más información sobre el volumen total de la muestra, consulte el *capítulo 5* del Manual de operaciones del analizador correspondiente.


Dr. Jorge Marun
Co-Director Técnico
Abbott Laboratories Argentina S.A.


Dr. Miguel Liguori
Apoderado
Abbott Laboratories Argentina S.A.

**PROCEDIMIENTO****Materiales suministrados**

REF Benzodiazepines

Materiales necesarios pero no suministrados

Estos productos se deben pedir por separado.

REF 3L43-05 DOA MC Neg Cal 1 x 25 ml

REF 3L43-01 DOA MC I Cal 1 1 x 10 ml

REF 3L43-02 DOA MC I Cal 2 1 x 10 ml

REF 3L43-03 DOA MC I Cal 3 1 x 10 ml

REF 3L43-04 DOA MC I Cal 4 1 x 10 ml

REF 3L43-10 DOA MC I Control Set 4 x 5 ml
(conjunto de controles) (2 frascos por concentración)

Procedimiento del ensayo

Si desea una descripción detallada de cómo procesar un ensayo con los ARCHITECT cSystems o el sistema AEROSET, consulte el *capítulo 5* del Manual de operaciones del analizador correspondiente.

Análisis cualitativo

Para los análisis cualitativos, se utilizan el **REF** 3L43-05 DOA MC Neg Cal y el **REF** 3L43-02 DOA MC I Cal 2 (200 ng/ml de oxazepam) para la calibración del sistema. El **REF** 3L43-02 DOA MC I Cal 2 (200 ng/ml de oxazepam) determina el punto de corte entre muestras "positivas" y "negativas".

Los controles negativos y positivos recomendados se incluyen en el **REF** 3L43-10 DOA MC I Control Set.

Análisis semicuantitativos

Utilice los 5 calibradores incluidos en la lista que se ofrece a continuación para establecer una curva estándar.

REF 3L43-05 DOA MC Neg Cal

REF 3L43-01 DOA MC I Cal 1 (100 ng/ml de oxazepam)

REF 3L43-02 DOA MC I Cal 2 (200 ng/ml de oxazepam)

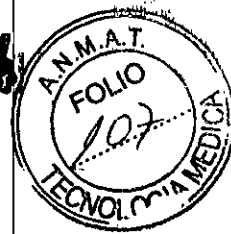
REF 3L43-03 DOA MC I Cal 3 (500 ng/ml de oxazepam)

REF 3L43-04 DOA MC I Cal 4 (1 000 ng/ml de oxazepam)

REF 3L43-10 DOA MC I Control Set

Dr. Jorge Marun
Co-Director Técnico
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dr. Miguel Liguori
Apoderado
Abbott Laboratories Argentina S.A.



Procedimiento de dilución de muestras

Las muestras con resultados semicuantitativos superiores al calibrador más alto deben diluirse manualmente y reanalizarse. Los diluyentes de muestra aceptables son el DOA MC Neg Cal y la muestra de orina humana sin fármaco.

La dilución se debe efectuar de modo que los resultados de la muestra diluida sean superiores a la sensibilidad del ensayo: 18,6 ng/ml.

El usuario debe introducir el factor de dilución manual en la pantalla de peticiones de controles o de pacientes. El sistema utiliza este factor de dilución para corregir la concentración de manera automática multiplicando el resultado por el factor introducido. En caso de que no se produzcan errores, el resultado impreso será el válido.

NOTA: si el usuario no introduce el factor de dilución manual, se debe multiplicar el resultado impreso por el factor de dilución manual correspondiente antes de comunicar dicho resultado.

$$\text{Factor de dilución manual} = \frac{(\text{Volumen de muestra} + \text{Volumen de reactivo de dilución})}{\text{Volumen de muestra}}$$

Si desea información detallada sobre la petición de diluciones, consulte el capítulo 5 del Manual de operaciones del analizador correspondiente.

CALIBRACION

La calibración para el reactivo Benzodiazepines permanece estable aproximadamente 7 días (168 horas). Es necesario volver a calibrar con cada nuevo número de lote de los reactivos. Verifique la calibración con al menos 2 controles de diferente concentración según los requisitos de control de calidad especificados en estas instrucciones de uso. Si los controles no cumplen los criterios de calidad indicados, puede ser necesario volver a calibrar.

Si desea más información sobre la estandarización del calibrador o del control, consulte las instrucciones de uso de los calibradores y de los controles DOA MC I Calibrators y Controls.

Si desea una descripción detallada de cómo calibrar un ensayo, consulte el capítulo 6 del Manual de operaciones del analizador correspondiente.

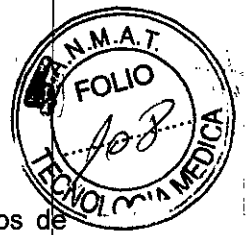
CONTROL DE CALIDAD

Según corresponda, consulte los Procedimientos Normalizados de Trabajo o el Plan de garantía de calidad del laboratorio para los requisitos de control de calidad adicionales y las posibles medidas correctivas.

- Se deben analizar dos concentraciones de los controles cada 24 horas de uso del ensayo.
- Si se requiere un control más frecuente, siga los procedimientos de control de calidad establecidos para su laboratorio.
- Si los resultados del control de calidad no cumplen los criterios de aceptación definidos por el laboratorio, los valores de los pacientes se considerarán dudosos. Siga los procedimientos de control de calidad establecidos para su laboratorio. Puede ser necesario calibrar de nuevo.

Dr. Jorge Marun
Co-Director Técnico
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dr. Miguel Liguori
Apoderado
Abbott Laboratories Argentina S.A.



- Después de cambiar un lote de reactivos o calibradores, revise los resultados de control de calidad y los criterios de aceptación.

RESULTADOS

El valor del ensayo Benzodiazepines se debe usar junto con la información de la evaluación clínica y de otros procedimientos diagnósticos.

Resultados cualitativos

Una muestra que presente un cambio en la tasa de absorbancia (Δ mAU/min) igual o superior que el valor obtenido con el calibrador para el punto de corte es positiva.

Una muestra que presente un cambio en la tasa de absorbancia (Δ mAU/min) inferior al valor obtenido con el calibrador para el punto de corte es negativa.

Resultados semicuantitativos

Se puede obtener un cálculo aproximado de la concentración del fármaco procesando una curva estándar con todos los calibradores y determinando la concentración a partir de dicha curva.

Los resultados del ensayo Benzodiazepines semicuantitativo se pueden obtener en ng/ml o μ mol/l. Multiplique ng/ml por 0,0035 (basado en oxazepam) para convertir los resultados de ng/ml a μ mol/l.

Si desea más información sobre los cálculos de los resultados, consulte el Manual de operaciones del analizador correspondiente.

- **Manual de operaciones del sistema ARCHITECT:** *apéndice C*
- **Manual de operaciones del sistema AEROSSET:** *apéndice A*

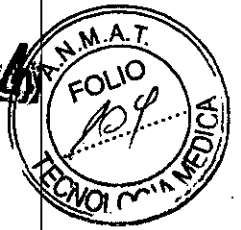
Los resultados orientativos del estudio se incluyen en el apartado CARACTERISTICAS ESPECIFICAS DEL FUNCIONAMIENTO de estas instrucciones de uso. Los resultados obtenidos en otros laboratorios podrían ser distintos.

LIMITACIONES DEL PROCEDIMIENTO

- Este ensayo ha sido validado para su uso exclusivo con muestras de orina humana.
- Un resultado positivo indica únicamente la presencia de benzodiazepinas y no se correlaciona necesariamente con el grado de los efectos fisiológicos ni psicológicos.
- Un resultado positivo con este ensayo se debe confirmar con un método químico como por ejemplo la cromatografía de gases (GC), la cromatografía en capa fina (Thin Layer Chromotography [TLC]), o la cromatografía de gases/espectrometría de masas (GC/MS).
- Existe la posibilidad de que otras sustancias o factores no mencionados en la tabla de especificidad puedan interferir con el ensayo y causar resultados erróneos (por ej. errores técnicos o de procedimiento).
- Los metabolitos glucurónidos de las benzodiazepinas pueden no reaccionar con el ensayo Benzodiazepines a determinadas concentraciones. Ciertos individuos que se sabe que están tomando dosis terapéuticas de benzodiazepinas pueden, no obstante, dar resultados negativos en orina.10 Consulte el apartado CARACTERISTICAS ESPECIFICAS DEL FUNCIONAMIENTO en estas instrucciones de uso.

Dr Jorge Marun
Co-Director Técnico
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dr Miguel Liguori
Apoderado
Abbott Laboratories Argentina S.A.



CARACTERISTICAS ESPECIFICAS DEL FUNCIONAMIENTO

Sensibilidad (Limite de deteccion)

El limite de detección es de 18,6 ng/ml. Este valor define la concentración mínima de benzodiazepinas que se puede distinguir del calibrador negativo para orina con un intervalo de confianza del 99%. En estudios de rendimiento se obtuvo un límite de detección para el ensayo Benzodiazepines de 18,6 ng/ml con un ARCHITECT cSystem y el sistema AEROSET.

Validación del punto de corte

El estudio de validación del punto de corte utilizó los datos generados en el estudio de imprecisión.

AEROSET	n	Separación media (Δ mAU/min)	Intervalo de confianza del 95%
CONTROL - 25%	40	24	20,6 - 27,4
CONTROL + 25%	40	7	3,2 - 10,8

Exactitud

Se analizaron 100 muestras de orina con un enzoinmunoanálisis comercializado (EIA) y se compararon los resultados con el ensayo Benzodiazepines. La concordancia entre los dos métodos fue del 92%.

Todas las muestras que fueron positivas con el ensayo EIA comercializado se analizaron con el método GC/MS. La concordancia entre el método GC/MS y el ensayo Benzodiazepines fue del 95%.

En un estudio separado, se evaluaron los ensayos cualitativos y semicuantitativos Benzodiazepines con el sistema AEROSET y con un analizador de bioquímica clínica comercializado como método de comparación.

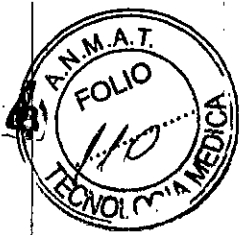
Cualitativo

La concordancia entre los dos métodos fue del 100%. 41 muestras fueron positivas y 62 negativas con ambos analizadores. 10 muestras dieron resultados en el intervalo del calibrador para el punto de corte y el -50% del calibrador para el punto de corte. 2 muestras dieron resultados en el intervalo del calibrador para el punto de corte y el +50% del calibrador para el punto de corte.

Método	AEROSET		Total	
	Resultados	Pos		Neg
Sistema de comparación (200 ng/ml)	Pos	41	0	41
	Neg	0	62	62
Resultados totales		41	62	103
% de concordancia		100	100	100

Dr Jorge Marín
Co-Director Técnico
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dr Miguel Liguori
Apoderado
Abbott Laboratories Argentina S.A.



Las muestras también se analizaron con un ARCHITECT cSystem y los resultados se compararon con los resultados del sistema AEROSET. La concordancia entre los dos sistemas fue del 99%.

Semicuantitativo

Se analizaron 103 muestras en ambos analizadores con análisis semicuantitativos. La concordancia entre los dos métodos fue del 99%. 42 muestras fueron positivas y 60 negativas con ambos analizadores.

Las muestras también se analizaron con un ARCHITECT c System y los resultados se compararon con los resultados del sistema AEROSET. La concordancia entre los dos sistemas fue del 99%.

Exactitud en la recuperación

Se analizó la recuperación de muestras con el ensayo Benzodiazepines en una matriz de orina con un análisis semicuantitativo con un ARCHITECT c System. A continuación se muestran los resultados obtenidos en este estudio:

Conc. esperada (ng/ml)	Recuperación (%)
50	109,3
75	105,6
150	102,8
200	99,3
250	98,7
500	101,3
750	101,4
1 000	99,2

Imprecisión

Las tablas que se muestran a continuación contienen resúmenes de resultados de imprecisión orientativos generados en análisis repetidos del calibrador DOA MC I Cal 2 y de los controles negativo y positivo con el DOA MC I Control Set: 2 replicados x 2 análisis x 10 días con el sistema AEROSET.

Imprecisión cualitativa

La imprecisión con un ARCHITECT cSystem y el sistema AEROSET es tal que el CV total es $\leq 7,5\%$.

Dr. Jorge Marín
Co-Director Técnico
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dr. Miguel Liguori
Apoderado
Abbott Laboratories Argentina S.A.



Concentración	n	Tasa media (Δ mAU/min)	Total	
			DE	CV %
DOA MC I Control 1	40	393	1,3	0,3
DOA MC I Cal 2	40	417	1,5	0,4
DOA MC I Control 2	40	424	1,6	0,4

Imprecisión semicuantitativa

La imprecisión con un ARCHITECT cSystem y el sistema AEROSET es tal que el CV total es $\leq 10\%$.

Concentración	n	Concentración media (ng/ml)	Total	
			DE	CV %
DOA MC I Control 1	40	136	4,9	3,6
DOA MC I Cal 2	40	207	10,2	5,0
DOA MC I Control 2	40	269	12,6	4,7

Especificidad

Los datos que se presentan a continuación se generaron usando el mismo reactivo en un analizador de bioquímica clínica comercializado.

Se analizó la reactividad cruzada con el ensayo de varias sustancias con capacidad de interferir. Las siguientes concentraciones indican los niveles más bajos que dan resultados positivos.

E.

[Signature]
 Dr. Jorge Marun
 C.A. Director Técnico
 Abbott Laboratories Argentina S.A.

[Signature]
 Dr. Miguel Liguori
 Apoderado
 Abbott Laboratories Argentina S.A.



Compuesto	Concentración analizada (ng/ml)
Alprazolam	105
Alprazolam glucurónico	200
7-aminoclonazepam	2 500
Bromazepam	225
Clorazepato	120
Clordiazepóxido	1 100
Clobazam	145
Clonazepam	500
Delorazepam	110
Desmetildiazepam	100
Diazepam	95
Flunitrazepam	175
Flurazepam	140
Lorazepam	1 000
Lormetazepam	225
Medazepam	225
Nitrazepam	175
Norfludiazepam	115
Oxazepam glucurónico	40 000
Prazepam	110
Temazepam	125
Temazepam glucurónico	7 500
Triazolam	125

Los compuestos enumerados en la tabla siguiente produjeron un resultado negativo en relación al valor del calibrador para el punto de corte.

E

Dr Jorge Marun
Co-Director Técnico
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dr Miguel Liguori
Apoderado
Abbott Laboratories Argentina S.A.



Compuesto	Concentración analizada (µg/ml)
Paracetamol	1 000
Ácido acetilsalicílico	1 000
Anfetamina	1 000
Cafeína	100
Codeína	1 000
Dextrometorfano	1 000
Difenhidramina	500
Fluoxetina	500
Lorazepam glucurónido	50 000
Metadona	1 000
Morfina	200
Norfluoxetina	500
Norsertalina	1 000
Oxaprozín	50
Paroxetina	500
Fenciclidina	1 000
Propoxifeno	1 000
Secobarbital	1 000
Sertralina	500

BIBLIOGRAFIA

1. Hawks RL, Chiang CN, editors. *Urine Testing for Drugs of Abuse*. NIDA Research Monograph 73. Rockville, MD: National Institute on Drug Abuse (NIDA), Department of Health and Human Services; 1986.
2. *Mandatory Guidelines for Federal Workplace Drug Testing Programs*. National Institute on Drug Abuse. Federal Register Vol. 69, No. 71, 2004:19650-61.
3. Baselt RC. *Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man*, 5th ed. Foster City, CA: Chemical Toxicology Institute; 2000:25-7, 94-5, 153-6, 191-2, 194-6, 198-200, 245-8, 322-3, 360-2, 377-80, 398-9, 482-4, 499-500, 580-3, 617-9, 641-2, 719-20, 756-7, 802-3, 851-4.
4. Rubenstein KE, Schneider RS, Ullman EF. Homogeneous enzyme immunoassay: a new immunochemical technique. *Biochem Biophys Res Commun* 1972;47:846-51.
5. US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration. 29 CFR Part 1910.1030. Bloodborne Pathogens.

Dr Jorge Marun
Co-Director Técnico
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dr Miguel Liguori
Apoderado
Abbott Laboratories Argentina S.A.



6. US Department of Health and Human Services. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th ed. Washington, DC:US Government Printing Office, January 2007.
7. World Health Organization. Laboratory Biosafety Manual, 3rd ed. Geneva: World Health Organization, 2004.
8. Sewell DL, Bove KE, Callihan DR, et al. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline—Third Edition (M29-A3). Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2005.
9. Armbruster DA, Dasgupta A, et al. *Toxicology and Drug Testing in the Clinical Laboratory; Approved Guideline—Vol. 27, No. 15*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2007.
10. Borrey D, Meyer E, Duchateau L, et. al. Enzymatic hydrolysis improves the sensitivity of Emit screening for urinary benzodiazepines. *Clin Chem* 2002;48(11):2047-9.

MARCAS COMERCIALES

La familia de los ARCHITECT c System está compuesta por los sistemas c 4000, c 8000 y c 16000.

AEROSSET, ARCHITECT, c 4000, c 8000, c 16000, c System son marcas comerciales de Abbott Laboratories en varios países.

Todas las demás marcas comerciales están a nombre de sus propietarios.


Dr. Jorge Marun
Co-Director Técnico
Abbott Laboratories Argentina S.A.


Dr. Miguel Liguori
Apoderado
Abbott Laboratories Argentina S.A.

ABBOTT



LABORATORIES ARGENTINA S.A.

346



PROYECTO DE RÓTULOS INTERNOS

Benzodiazepines **IVD**

Contenido
R1: 31 ml

LOTE N°
VTO:
CONSERVAR: 2 - 8°C

Benzodiazepines **IVD**

Contenido
R2: 31 ml

LOTE N°
VTO:
CONSERVAR: 2 - 8°C

Dr Jorge Marun
Co-Director Técnico
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dr Miguel Liguori
Apoderado
Abbott Laboratories Argentina 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 1-47-21241/12-9

Se autoriza a la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A. a importar y comercializar el Producto para diagnóstico de uso in vitro denominado BENZODIAZEPINES / ENZIMOINMUNOANÁLISIS PARA LA DETERMINACIÓN CUALITATIVA Y SEMICUANTITATIVA DE LA BENZODIACEPINAS EN ORINA HUMANA CON LOS SISTEMAS AEROSSET Y ARCHITECT C SYSTEMS. En envases por R1 (2 x 31 ml) y R2 (2 x 31 ml). Vida útil: 12 (DOCE) meses, desde la fecha de elaboración conservado entre 2 y 8 °C. 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: MICROGENICS CORP. 46360 Fremont Blvd. Fremont, CA 94538. (U.S.A.). 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

nº **008381**

ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA
MEDICA

Buenos Aires,

08 ABR. 2016

Firma y sello

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