



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-927-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 24 de Enero de 2019

Referencia: 1-47-3110-6142/17-3

VISTO el expediente N° 1-47-3110-6142/17-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por los presentes actuados la firma WM ARGENTINA S.A. solicita autorización de modificación del registro de Producto para diagnóstico de uso "in vitro" denominado VITROS CHEMISTRY PRODUCTS BENZ REAGENT.

Que lo solicitado se encuadra dentro de los alcances de la Disposición ANMAT N° 2674/99 y la documentación aportada ha satisfecho los requisitos de la normativa aplicable.

Que en el expediente de referencia consta el informe técnico producido por el Servicio de Productos para Diagnóstico que establece que se autoriza la modificación solicitada.

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

Que la presente se dicta en virtud de las facultades conferidas por los Decretos N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase la modificación del Certificado N° 6526 del producto para diagnóstico de uso in vitro denominado VITROS CHEMISTRY PRODUCTS BENZ REAGENT, autorizado según Disposición N° 529/10.

ARTICULO 2°.- Aceptase la modificación en el uso previsto del mencionado producto que en lo sucesivo será: Ensayo diseñado para la determinación semicuantitativa o cualitativa de benzodiazepinas (BENZ) en la orina humana utilizando los analizadores VITROS 5,1 FS de Bioquímica, VITROS 4600 de Bioquímica y el VITROS 5600 Integrated System.

ARTICULO 3°.- Autorízase los textos de los proyectos de instrucciones de uso que obran en documento N° IF-2018-67403105-APN-DNPM#ANMAT.

ARTICULO 4°.- Practíquese la atestación de la presente disposición al Certificado de Inscripción N° 6526.

ARTÍCULO 5°.- Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica al nuevo producto. Por el Departamento de Mesa de Entrada, notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-47-3110-6142/17-3

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.01.24 17:05:55 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
ou=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117584
Date: 2019.01.24 17:06:00 -03'00'

INSTRUCCIONES DE USO

VITROS Chemistry Products BENZ Reagent

BENZ

Benzodiazepinas



REF 680 1989

Aplicación

Para uso diagnóstico *in vitro*.

El VITROS Chemistry Products BENZ Reagent se utiliza para la determinación semicuantitativa o cualitativa de benzodiazepinas (BENZ) en la orina humana, usando un límite de 200 ng/mL ó 300 ng/mL, en el analizador VITROS 5,1 FS de Bioquímica, el analizador VITROS 4600 de Bioquímica y el VITROS 5600 Integrated System. Las mediciones obtenidas con el método VITROS BENZ se emplean en el diagnóstico y tratamiento del consumo o la sobredosis de benzodiazepinas.

El ensayo VITROS Chemistry Products BENZ está diseñado para su utilización por parte de personal profesional de laboratorio. Esta prueba sólo ofrece un resultado preliminar. Para confirmar un resultado obtenido con este ensayo es necesario un método químico alternativo más específico. La cromatografía de gases/espectrometría de masas (CG/EM) es el método de confirmación recomendado. Todos los resultados de las pruebas de detección de drogas duras deben ser sometidos a consideraciones clínicas y al juicio profesional, sobre todo al evaluar un resultado positivo preliminar.

Resumen y explicación

Las benzodiazepinas se prescriben para el tratamiento de los trastornos de ansiedad o angustia, y como somníferos, como anticonvulsivos o como relajantes musculares. También se pueden emplear como hipnóticos.¹ Son similares desde el punto de vista estructural, y dentro de este grupo se incluyen compuestos como diazepam, oxazepam, clordiazepam, alprazolam y temazepam. Por lo general, las benzodiazepinas se toman por vía oral y se metabolizan en el hígado. Las benzodiazepinas se metabolizan intensamente, produciendo numerosos metabolitos, muchos de los cuales comparten las rutas metabólicas comunes. Entre los procesos metabólicos se encuentran la hidroxilación, la desmetilación y la glucuronidación.¹ Las semividas de las benzodiazepinas varían entre 3 y más de 100 horas, dependiendo del fármaco que se haya ingerido.² Algunos metabolitos de las benzodiazepinas son farmacológicamente activos.³

En ensayo VITROS Chemistry Products BENZ detecta la mayor parte de las benzodiazepinas y sus metabolitos en orina humana. La determinación del nivel de benzodiazepinas en orina se utiliza en el diagnóstico y tratamiento del consumo o la sobredosis de benzodiazepinas.

Principios del procedimiento

El ensayo VITROS BENZ es un inmunoensayo enzimático homogéneo que se lleva a cabo empleando el VITROS Chemistry Products BENZ Reagent con el VITROS Chemistry Products Calibrator Kit 26, el VITROS Chemistry Products FS Calibrator 1, y el VITROS Chemistry Products FS Diluent Pack 4 (DAT Diluent / DAT Diluent 2) en los analizadores VITROS 5,1 FS/4600 de Bioquímica y el VITROS 5600 Integrated System.

El Reactivo VITROS BENZ es un kit con dos cámaras que contiene reactivos líquidos listos para utilizar destinado a detectar benzodiazepinas en la orina. Las muestras, calibradores y controles se tratan automáticamente con un tensioactivo (Diluyente DAT 2) antes de la adición de los reactivos. La muestra tratada se añade al Reactivo 1 que contiene anticuerpos reactivos frente a diazepam, glucosa-6-fosfato y dinucleótido de adenina y nicotinamida (NAD⁺), seguido del Reactivo 2 que contiene diazepam marcado con la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6P-DH). El ensayo se basa en la competición entre las benzodiazepinas de la muestra de orina tratada y el diazepam marcado con la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6P-DH) por los sitios de unión de los anticuerpos. La actividad de la enzima disminuye al unirse al anticuerpo, por lo que la concentración de benzodiazepinas en la muestra de orina es directamente proporcional a la actividad enzimática medida. La enzima activa convierte el dinucleótido de nicotinamida y adenina reducido (NAD⁺) en NADH, dando lugar a un incremento en la absorbancia que se mide espectrofotométricamente a 340 nm.

WM ARGENTINA S.A.
MARIA FRETES
DIRECTORA TÉCNICA
M. N. 6120

INSTRUCCIONES DE USO

Advertencias y precauciones

BENZ
Benzodiazepinas

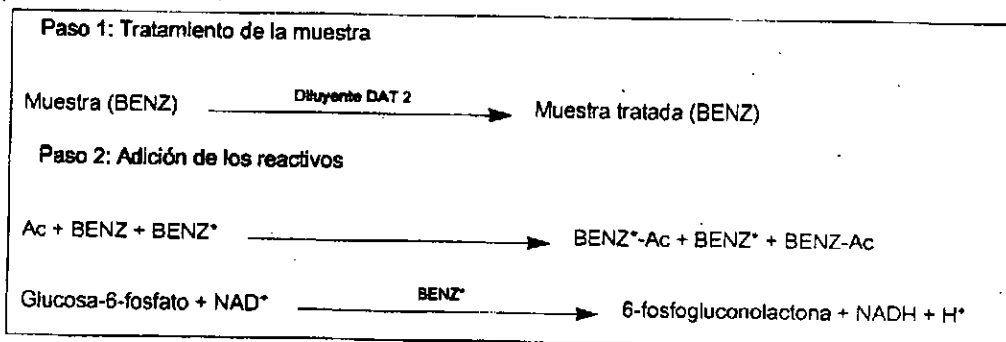
IF-2018-67403105-APN-DNPM-ANMA

Tipo y condiciones del ensayo

Tipo de ensayo	Sistema VITROS	Tiempo aproximado de incubación	Temperatura	Longitud de onda	Volumen de la gota de muestra
Frecuencia a dos puntos	5600, 4600, 5,1 FS	Incubación 1: 5 min Incubación 2: 4 min	37 °C	340 nm	6 µL

NOTA: Consulte el apartado Análisis de las muestras para conocer los requisitos de volumen mínimo de muestra. No todos los productos y sistemas se comercializan en todos los países.

Esquema de la reacción



Ac = anticuerpos reactivos frente a diazepam
BENZ* = conjugados diazepam-glucosa-6-P-deshidrogenasa

Advertencias y precauciones

Para uso diagnóstico *in vitro*.

ADVERTENCIA: *Este reactivo contiene componentes de sangre bovina. Este producto debe manipularse usando las mismas precauciones que se utilizarían con cualquier otro producto de sangre o hemoderivado.*

ADVERTENCIA: *Tome precauciones cuando manipule materiales y muestras de origen humano. Como ningún método de ensayo puede ofrecer una seguridad completa sobre la ausencia de agentes infecciosos, considere todas las muestras, controles y calibradores clínicos como potencialmente infecciosos. Manipule las muestras, los desperdicios sólidos y líquidos y los componentes de la prueba de conformidad con la normativa local y la directriz M29⁴ del CLSI u otras directrices de seguridad publicadas en relación con los riesgos biológicos.*

ADVERTENCIA: *Contiene mezcla de 3(2H)-isotiazolona, 5-cloro-2-metil con 2-metil-3(2H)-isotiazolona (CAS 55965-84-9)⁵*

Los reactivos VITROS BENZ 1 y 2 contienen mezcla de 3(2H)-isotiazolona, 5-cloro-2-metil con 2-metil-3(2H)-isotiazolona. H317: puede provocar una reacción alérgica en la piel. P280: llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección. P302 + P352: EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL, lavar con agua y jabón abundantes. P333 + P313: en caso de irritación o erupción cutánea, consultar a un médico. P363: lavar las prendas contaminadas antes de volver a usarlas.

Consulte en www.orthoclinical.com las fichas de datos de seguridad y la información de contacto de OCD.

ADVERTENCIA

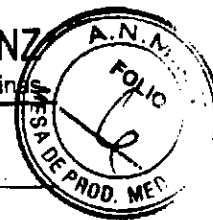


Encontrará advertencias y precauciones específicas de los distintos calibradores, así como de los materiales de control de calidad y otros componentes en las Instrucciones de uso del producto VITROS correspondiente y en cualquier otra documentación del producto facilitada por el fabricante.

INSTRUCCIONES DE USO

Reactivos

BENZ
Benzodiacepina



Reactivos

Ingredientes reactivos

Reactivo 1 (R1): anticuerpos policlonales de oveja reactivos frente a diazepam 1,2 µg/mL; glucosa-6-fosfato (Na-G6P) 5,5 mM; dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD) 3,5 mM.

Reactivo 2 (R2): diazepam marcado con glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6P-DH, de *Leuconostoc* sp.) 0,62 U/mL.

Otros ingredientes

Reactivo 1 (R1): sal orgánica, proteínas, polímero inorgánico, inhibidor de la proteasa, tensioactivo, conservante.

Reactivo 2 (R2): tampones, sal inorgánica, sal orgánica, proteínas, inhibidor de la proteasa, material biológico, tensioactivo, conservantes.

Manipulación de los reactivos

Atención: No utilice kits de reactivos cuyo envoltorio presente daños o un sellado incompleto.

- Inspeccione el envoltorio para comprobar la ausencia de daños.
- Cuando abra el envoltorio externo con un instrumento afilado, preste atención para no dañar el envoltorio individual del producto.
- Los reactivos se suministran listos para su uso.
- Evite agitarlo, ya que podría provocar la aparición de espuma o la formación de burbujas.

Preparación del reactivo

1. Retire los reactivos de la nevera.
2. Carguelos inmediatamente en el tambor de reactivos 3.

IMPORTANTE: No afloje ni quite los taponos antes de cargar los reactivos.

Conservación y estabilidad de los reactivos

Cuando se conserva y manipula según las indicaciones correspondientes, el VITROS Chemistry Products BENZ Reagent se mantiene estable hasta la fecha de caducidad que figura en el envase. No lo utilice después de la fecha de caducidad.

Conservación y estabilidad de los reactivos

Reactivo	Condiciones de conservación		Estabilidad
Sin abrir	Refrigerado	2-8 °C	Hasta la fecha de caducidad
Abierto	En el analizador	Sistema encendido	≤ 14 días
	En el analizador	Sistema apagado	≤ 30 minutos

Utilice materiales de control de calidad para verificar el rendimiento tras volver a cargar reactivos que se hayan retirado del tambor de reactivos 3 y se hayan almacenado para su uso posterior.

Recogida, preparación y almacenamiento de las muestras

Muestras recomendadas

Orina

Muestras no recomendadas

Muestras de orina con conservantes o aditivos.⁶

Orina

Obtención y preparación de las muestras

Las muestras de orina deben recogerse de la forma empleada normalmente para los análisis de detección de drogas.⁵

Preparación del paciente

No se requiere ninguna preparación especial del paciente.

Precauciones especiales

La adulteración de la muestra de orina puede ocasionar resultados erróneos. En caso de sospecha, obtenga una nueva muestra.⁶

INSTRUCCIONES DE USO

Procedimiento del ensayo

BENZ
 INWNY#WINDI
 Benzodiazepinas

IF-2018-67403105-APN-DNPM/ANMA

Manipulación y conservación de las muestras

- Las muestras de orina humana deben manipularse y tratarse como si fueran potencialmente infecciosas.
- Manipule y conserve las muestras en recipientes cerrados para evitar su posible contaminación o evaporación.
- Mezcle las muestras por inversión suave y espere a que alcancen la temperatura ambiente, 18–28 °C, antes del análisis.
- Centrifugue las muestras que presenten alta turbidez antes del análisis.^{6,7}
- Descongele las muestras congeladas, mézclelas por inversión suave y centrifúguelas antes del análisis.

Conservación y estabilidad de las muestras

Conservación	Temperatura	Estabilidad
Temperatura ambiente	18–28 °C	≤ 5 días ⁶
Refrigerado	2–8 °C	≤ 5 días ⁶
Congelado	≤ -20 °C	≤ 8 meses ⁸

Procedimiento del ensayo

Materiales suministrados

VITROS Chemistry Products BENZ Reagent

Materiales necesarios no suministrados

- VITROS Chemistry Products Callibrator Kit 26
- VITROS Chemistry Products FS Callibrator 1
- VITROS Chemistry Products FS Diluent Pack 4 (DAT Diluent/DAT Diluent 2)
- Materiales del control de calidad, como los VITROS Chemistry Products DAT Performance Verifiers I, II, III, IV y V.

Instrucciones de funcionamiento

- Compruebe los inventarios de reactivo al menos una vez al día para asegurarse de que las cantidades existentes son suficientes para la carga de trabajo prevista.
- Para obtener más información consulte las instrucciones de funcionamiento de su analizador.

IMPORTANTE: *Espera a que todos los líquidos y muestras alcancen la temperatura ambiente, 18–28 °C, antes del análisis.*

Análisis de las muestras

Se requiere un mínimo de 180 µL de muestra, además de la cantidad mínima necesaria para el recipiente de la muestra que se utilice en el sistema.

Nota: Varios estudios demuestran que ciertas drogas, como el Δ^9 -tetrahidrocannabinol, pueden interactuar con algunos tipos de recipientes de muestra, lo que se traduce en una recuperación menor de lo esperado.^{9, 10} Asegúrese de que los contenedores de la muestra que está utilizando sean los apropiados para la prueba que se está procesando. Consulte las instrucciones de uso del ensayo en cuestión para conocer los requisitos de manipulación y análisis de las muestras.

Dilución de la muestra

IMPORTANTE: *Debido a la sensibilidad del ensayo VITROS BENZ a las drogas o metabolitos distintos de lormetazepam que puedan estar presentes en las muestras de orina, sólo deben emplearse diluciones de la muestra como estimación para las pruebas confirmatorias por CG/EM y no para obtener resultados de los pacientes.*

Calibración

Calibradores necesarios

- VITROS Chemistry Products Callibrator Kit 26
- VITROS Chemistry Products FS Callibrator 1

INSTRUCCIONES DE USO

Control de calidad

BENZ
Benzodiazepinas



Preparación, manipulación y conservación de los calibradores

Consulte las instrucciones de uso del VITROS Chemistry Products Calibrator Kit 26 y VITROS Chemistry Products FS Calibrator 1.

Procedimiento de calibración

Consulte las instrucciones de funcionamiento de su analizador.

IMPORTANTE:

Al cargar el rotor de calibración, coloque 300 µL de VITROS Chemistry Products FS Calibrator 1 en una copa y sitúela en la posición 1 del rotor de muestras. Añada 300 µL de VITROS Chemistry Products Calibrator Kit 26 a 5 copas distintas y sitúelas en las posiciones 2-6 del rotor de muestras. El analizador diluirá cada copa apropiadamente a fin de establecer la curva de calibración.

Cuándo calibrar

Realice una calibración en las siguientes circunstancias:

- Cuando cambie el número de lote del reactivo.
 - Cuando se sustituyan piezas esenciales del analizador durante un procedimiento de mantenimiento o reparación.
 - Cuando así lo requieran las normativas gubernamentales.
- Por ejemplo, en EE.UU., las normas de la CLIA exigen que la calibración se realice o se compruebe al menos una vez cada seis meses.

También puede ser necesario calibrar el ensayo VITROS BENZ:

- Si los resultados de control de calidad están consistentemente fuera del intervalo aceptable.
- Tras llevar a cabo determinados procedimientos de mantenimiento.

Para obtener más información consulte las instrucciones de funcionamiento de su analizador.

Cálculos

La absorbancia se mide a 340 nm después de un tiempo de incubación fijo. Después de haberse establecido la calibración de cada lote de reactivo, puede determinarse la concentración de benzodiazepina en muestras desconocidas utilizando la curva de calibración almacenada y la respuesta calculada obtenida en el ensayo de cada una de las muestras.

Validez de la calibración

Los parámetros de calibración son valorados automáticamente por el analizador frente a un conjunto de parámetros de calidad detallados en la pantalla de Revisión de datos de la prueba (a la que se accede a través de Opciones → Revisar/ editar calibraciones → Revisar datos de la prueba). El fracaso para satisfacer cualquier de los parámetros de calidad predefinidos da lugar a una calibración fallida. El informe de calibración debe usarse conjuntamente con los resultados de control de calidad para determinar la validez de una calibración.

Intervalo de medición (comunicable)

Interpretación de resultados y resultados esperados.

Trazabilidad de la calibración

Los valores asignados al VITROS Chemistry Products Calibrator Kit 26 para lormetazepam pueden rastrearse al estándar de referencia de lormetazepam de Cerilliant, nº de catálogo L-907.

Control de calidad

Selección de materiales de control de calidad

IMPORTANTE: *Se recomienda utilizar VITROS Chemistry Products DAT Performance Verifiers I, II, III, IV y V con el sistema integrado VITROS y el analizador VITROS 5,1 FS/4600 de Bioquímica. Antes de utilizar cualquier otro líquido de control comercial, evalúe su compatibilidad con este ensayo.*

Los materiales de control distintos de los VITROS Chemistry Products DAT Performance Verifiers I, II, III, IV y V pueden mostrar diferencias cuando se comparan con otros métodos para lormetazepam si:

- No corresponden a una matriz verdaderamente humana.
- Contienen altas concentraciones de conservantes, estabilizantes u otros aditivos no fisiológicos.
- Contienen drogas o metabolitos de drogas distintos de lormetazepam.

Recomendaciones sobre los procedimientos de control de calidad

- Elija niveles de control apropiados para el valor discriminatorio seleccionado.
- Analice los materiales de control de calidad del mismo modo que las muestras de pacientes, antes o durante el procesamiento de las muestras, o según las normativas gubernamentales locales.

INSTRUCCIONES DE USO

Resultados

BENZ
Benzodiazepinas

IF-2018-67403105-APN-DNP#ANMA
LVA/NNV#ANMA

- Para verificar el rendimiento del sistema, analice los materiales de control:
 - Tras realizar una calibración.
 - De acuerdo con las normativas locales y, al menos, una vez cada día que se realice el ensayo.
 - Tras realizar los procedimientos de reparación especificados. Consulte las instrucciones de funcionamiento de su analizador.
- Si los resultados del control están fuera del rango aceptable, investigue las causas antes de decidir si se va a informar o no de los resultados del paciente.
- Encontrará recomendaciones genéricas sobre el control de la calidad en el documento CLSI *Statistical Quality Control for Quantitative Measurements: Principles and Definitions; Approved Guideline-Third Edition*¹¹ u otras directrices publicadas.
- Para obtener más información consulte las instrucciones de funcionamiento de su analizador.

Preparación, manipulación y conservación del material de control de calidad

Consulte las instrucciones de uso de los VITROS Chemistry Products DAT Performance Verifiers I, II, III, IV y V u otra documentación del producto facilitada por el fabricante.

Resultados

Unidades de medida y conversión de unidades

El sistema integrado VITROS y el analizador VITROS 5,1 FS/4600 de Bioquímica puede programarse para expresar los resultados de BENZ en unidades convencionales o SI.

Unidades convencionales	Unidades SI
ng/mL	µg/L (ng/mL x 1,0)

Limitaciones del procedimiento

Interferencias conocidas

Valor límite (ng/mL)	Interferente*	Concentración del interferente		Desviación (ng/mL)**
200	indometacina	10 mg/dL	280 µmol/L	+43
	citrato de fenitoloamina	0,5 mg/dL	11 µmol/L	+63
	sertralina	0,5 mg/dL	16 µmol/L	+48
	tripelenamina	2,5 mg/dL	97 µmol/L	+61
	tripolidina	10 mg/dL	359 µmol/L	+58
300	citrato de fenitoloamina	2,5 mg/dL	58 µmol/L	+73
	sertralina	10 mg/dL	327 µmol/L	+132
	tripelenamina	5,0 mg/dL	359 µmol/L	+122

El grado de interferencia para concentraciones distintas de las indicadas puede no ser predecible a partir de estos resultados. Es posible que se encuentre, en la población de pacientes, otras sustancias que presenten interferencias.

** La desviación es un cálculo de la diferencia máxima observada.

Otras limitaciones

La adulteración de la muestra de orina puede ocasionar resultados erróneos.⁶

Interpretación de resultados y resultados esperados

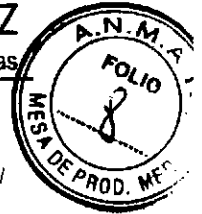
Interpretación de los resultados de la prueba

Un resultado de la prueba positivo no siempre significa que una persona haya consumido benzodiazepinas, mientras que una prueba negativa no descarta el consumo de estas drogas. El ensayo VITROS BENZ sólo ofrece un resultado preliminar. Para confirmar un resultado obtenido con este ensayo es necesario un método analítico más específico. La cromatografía de gases/espectrometría de masas (CG/EM) es el método de confirmación recomendado. Todos los resultados de las pruebas de detección de drogas duras deben ser sometidos a consideraciones clínicas y al juicio profesional, sobre todo al evaluar un resultado positivo preliminar.¹²

INSTRUCCIONES DE USO

Características de rendimiento

BENZ
Benzodiacepinas



Configuración del valor límite

- El valor límite puede configurarse en la pantalla del analizador a través de Opciones → Configurar pruebas → Revisar/ Editar configuración. El valor límite predeterminado es 200 ng/mL. Sólo se permite 1 valor límite simultáneamente.
- Ortho-Clinical Diagnostics, Inc. admite valores límite de 200 ó 300 ng/mL para benzodiacepinas. No se han validado otros valores límite.
- Introduzca el valor límite seleccionado en el campo de rango.
- Los resultados se comunicarán como **positivo** o **negativo** frente al valor límite seleccionado.

Modo de resultados cualitativos

El sistema realiza todos los cálculos internamente hasta obtener el resultado cualitativo final, comunicado como **positivo** o **negativo**. El resultado cualitativo se basa en una comparación entre la concentración de la muestra prevista a partir de la curva de calibración y el valor límite seleccionado. Una concentración de la muestra mayor o igual que el valor límite se identifica como positivo, mientras que una concentración menor que el valor límite se identifica como negativo. En caso de que no desee obtener un valor semicuantitativo, deseleccione las casillas de verificación pertinentes, tal y como se describe a continuación.

Modo de resultados semicuantitativos

El sistema también proporciona valores semicuantitativos. La determinación semicuantitativa de los resultados positivos permite a los laboratorios determinar una dilución adecuada de la muestra para su confirmación mediante un método de confirmación como CG/EM (consulte Dilución de la muestra). De igual modo, permite que el laboratorio establezca procedimientos de control de calidad y evalúe el rendimiento. El usuario puede optar por imprimir los valores semicuantitativos en los informes de paciente y laboratorio o cargarlos en el Sistema de información del laboratorio (LIS). El sistema realiza todos los cálculos internamente hasta obtener el valor semicuantitativo final, comunicado en ng/mL o µg/L.

- El modo de comunicación de resultados semicuantitativos puede configurarse a través de Opciones → Configurar pruebas → Revisar/Editar configuración.
- Seleccione la casilla de verificación adecuada para mostrar el valor semicuantitativo en el informe designado, o para cargar el valor al sistema de información del laboratorio (por omisión, aparece seleccionada la casilla próxima a Lab/ Resultados y LIS). En caso de que no desee obtener un valor semicuantitativo, deseleccione las casillas de verificación pertinentes.
- Los valores semicuantitativos se incluyen en los informes seleccionados. Además, los resultados se comunican como **positivo** o **negativo** frente al valor límite seleccionado.

Nota:

Si una muestra de orina genera una respuesta que se encuentre por encima o por debajo de los límites del ensayo, se generará uno de estos dos códigos de condición: "U91-181 La respuesta promedio es demasiado alta" o "U91-186 La respuesta promedio es demasiado baja". En este caso, no se puede predecir un valor semicuantitativo, pero es posible generar un resultado cualitativo positivo o negativo. El software del analizador determina que la respuesta alta o baja se encuentra dentro de un intervalo de la curva de respuesta de la calibración coherente con un resultado positivo o negativo relativo al valor límite. Así pues, una respuesta "demasiado alta" indicaría un resultado positivo, mientras que una respuesta "demasiado baja" indicaría un resultado negativo.

Intervalo de medición (comunicable)

Unidades convencionales ng/mL	Unidades SI µg/L
85-800	85-800

Características de rendimiento

Comparación de métodos

Se analizaron un total de 115 muestras de orina humana empleando el VITROS Chemistry Products BENZ Reagent y un método de inmunoensayo disponible comercialmente para benzodiacepinas. Se evaluó el porcentaje de concordancia a los valores límites de 200 ng/mL y 300 ng/mL.

- Para evaluar el rendimiento en el valor límite de 200 ng/mL, 44 de las 115 muestras analizadas tenían concentraciones dentro de un intervalo de +/-50% del valor límite, 27 muestras por debajo del valor límite y 17 muestras por encima del valor límite.
- Para evaluar el rendimiento en el valor límite de 300 ng/mL, 39 de las 115 muestras analizadas tenían concentraciones dentro de un intervalo de +/-50% del valor límite, 30 muestras por debajo del valor límite y 9 muestras por encima del valor límite.

Comparación de métodos de ensayo comerciales de BENZ

Valor límite (ng/mL)		Método comercial**				% Concordancia		
		Negativo bajo	Negativo cerca del valor límite	Positivo cerca del valor límite	Positivo alto	% concordancia negativa	% concordancia positiva	% concordancia total
200		(<-50%) <100 ng/mL	(-50% hasta valor límite) 100-200 ng/mL	(valor límite hasta +50%) 200-300 ng/mL	(>+50%) >300 ng/mL	100,0	95,2	97,4
	VITROS positivo	0	0	14	45			
	VITROS negativo	26	27	3*	0			
		(<-50%) <150 ng/mL	(-50% hasta valor límite) 150-300 ng/mL	(valor límite hasta +50%) 300-450 ng/mL	(>+50%) >450 ng/mL	98,6	93,3	96,5
	VITROS positivo	0	1	8	36			
	VITROS negativo	40	29	3	0			

* Consulte el siguiente apartado, Resumen de los resultados discordantes.

** Syva® Emit® II Plus Benzodiazepine Assay

Resumen de los resultados discordantes: Método comercial

Valor límite (ng/mL)	Ensayo VITROS BENZ (ng/mL)	Método comercial (ng/mL)
200	166	202
	173	221
	194	211
	209	388
	278	338
	278	305
	242	281

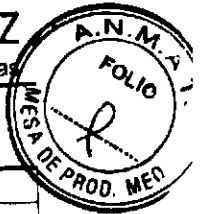
Se analizaron un total de 115 muestras de orina humana empleando VITROS Chemistry Products BENZ Reagent y métodos de referencia de CG/EM y CL/EM para benzodiazepinas. Se evaluó el porcentaje de concordancia a los valores límites de 200 ng/mL y 300 ng/mL.

- Para evaluar el rendimiento en el valor límite de 200 ng/mL, 25 de las 115 muestras analizadas tenían concentraciones dentro de un intervalo de +/-50% del valor límite, 14 muestras por debajo del valor límite y 11 muestras por encima del valor límite.
- Para evaluar el rendimiento en el valor límite de 300 ng/mL, 29 de las 115 muestras analizadas tenían concentraciones dentro de un intervalo de +/-50% del valor límite, 18 muestras por debajo del valor límite y 11 muestras por encima del valor límite.

INSTRUCCIONES DE USO

Características de rendimiento

BENZ
Benzodiazepinas



Comparación del método de referencia de CG/EM / CL/EM para BENZ

Valor límite (ng/mL)	Referencia CG/EM o CL/EM**				% concordancia			
	Negativo bajo	Negativo cerca del valor límite	Positivo cerca del valor límite	Positivo alto	% concordancia negativa	% concordancia positiva	% concordancia total	
200	(<-50%) ≤100 ng/mL	(-50% hasta valor límite) 100-200 ng/mL	(valor límite hasta +50%) 200-300 ng/mL	(>+50%) ≥300 ng/mL	76,8	93,5	83,5	
	VITROS positivo	7'	9'	10				33
	VITROS negativo	48	5	1'				2'
				(>+50%) ≥450 ng/mL	86,1	88,9	87,0	
				24				
				1				

* Consulte el siguiente apartado, Resumen de los resultados discordantes

** La concordancia del ensayo VITROS BENZ frente a la referencia se valoró en relación a los tipos de benzodiazepina presentes y a sus respectivas reactividades cruzadas con el ensayo VITROS BENZ. Consulte la sección Especificidad analítica (reactividad cruzada).

Resumen de los resultados discordantes: CG/EM o CL/EM

Valor límite (ng/mL)	Ensayo VITROS BENZ (ng/mL)	Método de referencia (resultados sin corregir para reactividad cruzada) (ng/mL)
200	87	415 oxazepam y 26 temazepam en CL/EM
	108	395 alprazolam, 21 α-OH-alprazolam y 168 7-aminoclonazepam en CL/EM
	173	184 alprazolam y 5 α-OH-alprazolam en CL/EM
	209	237 oxazepam en CL/EM
	210	284 7-aminoclonazepam en CL/EM
	216	101 α-OH-alprazolam y 41 alprazolam en CL/EM
	224	303 7-aminoclonazepam en CL/EM
	243	90 oxazepam, 26 temazepam y 4 nordiazepam en CL/EM
	248	38 alprazolam y 64 α-OH-alprazolam en CL/EM
	265	155 oxazepam, 23 temazepam y 8 nordiazepam en CL/EM
	303	284 7-aminoclonazepam en CL/EM
	303	343 7-aminoclonazepam en CL/EM
	319	106 α-OH-alprazolam en CG/EM
	342	90 oxazepam, 20 temazepam y 15 nordiazepam en CL/EM
	422	26 oxazepam y 6 α-OH-alprazolam en CL/EM
	>RR	237 oxazepam en CG/EM
	>RR	71 alprazolam y 51 α-OH-alprazolam en CL/EM
>RR	<75 en CG/EM	
>RR	76 oxazepam en CG/EM	

WM ARGENTINA S.A.
MARIA FRETES
DIRECTORA TÉCNICA
M. N. 8190

BENZ

Benzodiazepinas

INSTRUCCIONES DE USO

Características de rendimiento.

Valor límite (ng/mL)	Ensayo VITROS BENZ (ng/mL)	Método de referencia (resultados sin corregir para reactividad cruzada) (ng/mL)
87	87	415 oxazepam y 26 temazepam en CL/EM
100	100	395 alprazolam, 21 α-OH-alprazolam y 168 7-aminoclonazepam en CG/EM
300	300	200 temazepam, 104 oxazepam y 42 nordiazepam en CL/EM
200	200	169 oxazepam, 127 temazepam y 50 nordiazepam en CL/EM
300	300	294 7-aminoclonazepam en CL/EM
300	300	343 7-aminoclonazepam en CL/EM
300	300	106 α-OH-alprazolam en CG/EM
200	200	211 oxazepam, 31 temazepam y 15 nordiazepam en CL/EM
200	200	90 oxazepam, 29 temazepam y 15 nordiazepam en CL/EM
200	200	29 oxazepam y 8 α-OH-alprazolam en CL/EM
200	200	57 α-OH-alprazolam y 38 alprazolam en CL/EM
200	200	75 en CG/EM
200	200	16 oxazepam en CG/EM
200	200	237 oxazepam en CG/EM
200	200	71 alprazolam y 51 α-OH-alprazolam en CL/EM

Las muestras discordantes donde el ensayo VITROS BENZ produjo resultados negativos comparado con los resultados positivos producidos por los métodos de referencia, se pueden explicar por la baja recuperación del ensayo VITROS BENZ con metabolitos de glucoronido (consulte los ejemplos de especificidad analítica). Los métodos de referencia hidrolizan los glucuronidos de benzodiazepina en el proceso de extracción, incrementando la recuperación de benzodiazepinas.

En el caso de las muestras discordantes donde el ensayo VITROS BENZ produjo resultados positivos comparado a los resultados negativos producidos por el método de referencia, las diferencias se deben con probabilidad a lo siguiente:

- El ensayo VITROS BENZ está calibrado con lormetazepam, y varias benzodiazepinas comunes se sobrecuperan en el ensayo VITROS BENZ en comparación con el método de referencia (consulte *Especificidad analítica*).
- El ensayo VITROS BENZ puede haber detectado otras benzodiazepinas diferentes a las que los métodos de referencia están calibrados para detectar. Por ejemplo, el método CG/EM es un estudio calibrado para detectar sólo desmetildiazepam, oxazepam, temazepam, alprazolam, α-OH-alprazolam o lorazepam de los más de 35 miembros de la familia de las benzodiazepinas.¹³

Comparación de métodos entre el analizador VITROS 5,1 FS† de Bioquímica y el VITROS 5600 Integrated System

Se analizaron un total de doscientas cuarenta muestras de orina humana en el VITROS 5600 Integrated System y en el analizador VITROS 5,1 FS de Bioquímica empleando el VITROS Chemistry Products BENZ Reagent. Se evaluó el porcentaje de concordancia a un valor límite de 200 ng/mL y 300 ng/mL.

Valor límite (ng/mL)	% concordancia negativa	% concordancia positiva	% concordancia total
200	99,2	99,1	99,2
300	99,3	100	99,6

† El hardware y los algoritmos de software de procesamiento analítico del analizador VITROS 4600 de Bioquímica están diseñados para las mismas especificaciones que las aplicadas al analizador VITROS 5,1 FS de Bioquímica; el rendimiento del ensayo en el analizador VITROS 4600 de Bioquímica ha demostrado ser comparable al del analizador VITROS 5,1 FS de Bioquímica. Por consiguiente, todas las características de rendimiento del analizador VITROS 5,1 FS de Bioquímica son aplicables al analizador VITROS 4600 de Bioquímica.

Recuperación analítica de los resultados semicuantitativos

Se prepararon ocho mezclas a partir de dos pools de orina humana. Los valores de lormetazepam de las mezclas se verificaron mediante CG/EM. El porcentaje de recuperación se calculó empleando la concentración obtenida mediante el ensayo VITROS Chemistry Products BENZ frente al valor de lormetazepam obtenido mediante CG/EM.

INSTRUCCIONES DE USO

Características de rendimiento

BENZ
Benzodiazepinas



Recuperación de Lometazepam

CG/EM (ng/mL)	Ensayo VITROS BENZ (ng/mL)	% de recuperación
661	642	97,1
557	539	96,7
465	454	97,6
364	378	103,9
281	288	102,4
190	199	104,9
142	158	111,0
101	99	97,8

Precisión

La imprecisión se evaluó con materiales de control de calidad derivados de orina humana en el Analizador VITROS 5,1 FS y el VITROS 5600 Integrated System según los protocolos EP5¹⁴ y EP12¹⁵ del NCCLS.

Estos resultados son directrices. Variables como el mantenimiento del equipo, el ambiente, el almacenamiento o la manipulación del reactivo, la reconstitución del material de control y la manipulación de la muestra pueden afectar a la reproducibilidad de los resultados de los análisis.

Imprecisión para BENZ: valores semicuantitativos

	Unidades convencionales (ng/mL) y unidades SI (µg/L)			%CV Intralab.**	Nº observ.	Nº de días
	Conc. media	SD Intradía*	SD Intralab.**			
5,1 FS†	157	8,3	15,1	9,6	84	22
	233	10,1	20,5	8,8	84	22
	264	12,8	19,1	7,2	82	22
	397	17,2	31,3	7,9	82	22
	626	37,2	58,0	9,3	84	22
5600†	141	6,6	8,7	6,0	84	21
	266	8,0	11,0	4,1	84	21
	204	5,4	9,8	4,8	84	21
	389	10,7	14,8	3,8	84	21
	557	19,3	24,0	4,3	84	21

* La imprecisión intradía se determinó a partir de uno o dos análisis por día con dos repeticiones.

** La imprecisión intralaboratorio se determinó utilizando un único lote de reactivos y cuatro calibraciones en un analizador.

† El hardware y los algoritmos de software de procesamiento analítico del analizador VITROS 4600 de Bioquímica están diseñados para las mismas especificaciones que las aplicadas al analizador VITROS 5,1 FS de Bioquímica; el rendimiento del ensayo en el analizador VITROS 4600 de Bioquímica ha demostrado ser comparable al del analizador VITROS 5,1 FS de Bioquímica. Por consiguiente, todas las características de rendimiento del analizador VITROS 5,1 FS de Bioquímica son aplicables al analizador VITROS 4600 de Bioquímica.

Se evaluó la imprecisión cualitativa empleando fluidos de análisis con concentraciones $\pm 25\%$ de cada valor límite. Se determinó la imprecisión como el nivel de confianza de obtener un resultado correcto con fluidos positivos o negativos conocidos.

WM ARGENTINA S.A.
MARIA FRETES
DIRECTORA TÉCNICA
M. N. 4120

BENZ

Benzodiazepinas

INSTRUCCIONES DE USO

Características de rendimiento

Imprecisión para BENZ: valores cualitativos*

	Valor límite (ng/mL)	Fluido de análisis en $\pm 25\%$ valor límite	Número de observaciones	Número de interpretaciones correctas	Nivel de confianza
5,1 FS†	200	-25%	84	84	> 95% lectura negativa
		+25%	82	82	> 95% lectura positiva
	300	-25%	84	84	> 95% lectura negativa
		+25%	82	82	> 95% lectura positiva
	200	-25%	84	84	> 95% lectura negativa
		+25%	84	84	> 95% lectura positiva
	300	-25%	84	84	> 95% lectura negativa
		+25%	84	84	> 95% lectura positiva

† El hardware y los algoritmos de software de procesamiento analítico del analizador VITROS 4600 de Bioquímica están diseñados para las mismas especificaciones que las aplicadas al analizador VITROS 5,1 FS de Bioquímica; el rendimiento del ensayo en el analizador VITROS 4600 de Bioquímica ha demostrado ser comparable al del analizador VITROS 5,1 FS de Bioquímica. Por consiguiente, todas las características de rendimiento del analizador VITROS 5,1 FS de Bioquímica son aplicables al analizador VITROS 4600 de Bioquímica.

*Determinado a partir de uno o dos análisis por día con dos repeticiones por análisis durante al menos 21 días, utilizando un único lote de reactivos y cuatro calibraciones en un analizador.

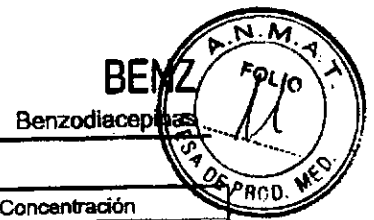
Especificidad**Sustancias que no interfieren**

Las sustancias indicadas en la tabla, en las concentraciones mostradas, se analizaron de acuerdo con el documento EP7¹⁶ del CLSI y no mostraron interferencia alguna, a 200 ng/mL de BENZ, desviación <38,3 ng/mL, y a 300 ng/mL de BENZ, desviación <57,4 ng/mL.

Compuesto	Concentración		Compuesto	Concentración	
amoníaco	570 mg/dL	316 mmol/L	Hemísulfato de L-hiosciamina	10 mg/dL	296 μ mol/L
ácido ascórbico	500 mg/dL	28,4 mmol/L	magnesio	60 mg/dL	24,7 mmol/L
bilirrubina	26 mg/dL	444 μ mol/L	meperidina	10 mg/dL	404 μ mol/L
bromfeniramina	10 mg/dL	313 μ mol/L	metoxifenamina	10 mg/dL	558 μ mol/L
calcio	30 mg/dL	7,5 mmol/L	metronidazol	10 mg/dL	584 μ mol/L
ciprofloxacino	10 mg/dL	302 μ mol/L	nilidrina	10 mg/dL	334 μ mol/L
ácido cítrico	100 mg/dL	5,2 mmol/L	ofloxacina	10 mg/dL	277 μ mol/L
cloxacilina sal sódica monohidratada	10 mg/dL	210 μ mol/L	ácido oxálico	300 mg/dL	23,8 mmol/L
creatinina	300 mg/dL	26,5 mmol/L	pH	4	4
desipramina	10 mg/dL	375 μ mol/L	pH	9	9
dextrometorfano	10 mg/dL	369 μ mol/L	fenilbutazona	10 mg/dL	324 μ mol/L
diclofenaco	10 mg/dL	323 μ mol/L	cloruro potásico	150 mEq/L	150 mmol/L
doxilamina	10 mg/dL	370 μ mol/L	prometazina	10 mg/dL	353 μ mol/L
dietilpropiona	10 mg/dL	487 μ mol/L	propranolol	10 mg/dL	386 μ mol/L
ácido etacrínico	10 mg/dL	330 μ mol/L	piruvato	50 mg/dL	5,7 mmol/L
etanol	780 mg/dL	169 mmol/L	riboflavina	2 mg/dL	53 μ mol/L
gabapentina	10 mg/dL	584 μ mol/L	cloruro sódico	513 mEq/dL	513 mmol/L
glucosa	4000 mg/dL	222 mmol/L	tolmetin/tolectin	10 mg/dL	389 μ mol/L
hemoglobina	500 mg/dL	5,00 g/L	trihexilfenidilo	10 mg/dL	332 μ mol/L
IgG humana	200 mg/dL	2,00 g/L	trimetobenzamida	10 mg/dL	257 μ mol/L

INSTRUCCIONES DE USO

Características de rendimiento



Compuesto		Concentración		Compuesto		Concentración	
albúmina sérica humana	200 mg/dL	2,00 g/L	tiramina HCl	10 mg/dL	576 µmol/L		
imipramina HCl	10 mg/dL	316 µmol/L	urea	3000 mg/dL	500 mmol/L		
fosfato inorgánico (P _i)	309 mg/dL	100 mmol/L	ácido úrico	120 mg/dL	7,1 mmol/L		
hierro	0,1 mg/dL	17,9 µmol/L	zolpidem	10 mg/dL	325 µmol/L		

Especificidad analítica (reactividad cruzada)

Especificidad analítica (para Gen 08 a 31)

Se ha estimado la especificidad del ensayo VITROS BENZ ante diversas benzodiazepinas y compuestos estructuralmente similares generando una curva de respuesta a la dosis para cada uno de los compuestos enumerados a continuación. En la siguiente tabla, se incluye la cantidad (ng/mL) de compuesto que produce un valor equivalente a la cantidad de lormetazepam (ng/mL) para cada valor límite. Los efectos combinados de más de un compuesto detectado en una muestra pueden provocar que niveles inferiores a los citados a continuación produzcan un valor aproximadamente equivalente o superior al valor límite.

Compuesto	Cantidad (ng/mL) equivalente a 200 ng/mL de lormetazepam	% de reactividad cruzada	Cantidad (ng/mL) equivalente a 300 ng/mL de lormetazepam	% de reactividad cruzada
tetrazepam	51	396	66	454
diazepam	52	385	71	422
prazepam	62	323	80	375
alprazolam	64	313	73	411
N-desmetildiazepam / nordiazepam	78	256	97	309
1-N-hidroxi-etilflurazepam	80	250	99	303
estazolam	81	247	100	300
α-hidroxi-alprazolam	84	238	109	275
halazepam	88	227	110	273
ketazolam	92	217	121	248
α-hidroxi-triazolam	98	204	150	200
glucoronido de α-hidroxi-alprazolam	98	204	129	232
N-desalquilflurazepam	103	194	138	217
triazolam	114	175	141	213
medazepam	118	169	163	184
nitrazepam	289	69	525	57
midazolam	129	155	164	183
flunitrazepam	215	93	357	84
temazepam	146	137	203	148
flurazepam	175	114	223	134
clobazam	414	48	825	36
oxazepam	220	91	319	94
clonazepam	469	43	887	34
clotiazepam	378	53	625	48
lorazepam	590	34	1070	28
bromazepam	775	26	1320	23
demoxepam	1777	11	3636	8
7-aminoflunitrazepam	930	22	1620	18
norclordiazepóxido	2460	8	4700	6
glucoronido de temazepam	3900	5	5750	5
clordiazepóxido	4500	4	8000	4
7-aminoclonazepam	4800	4	10,100	3

WM ARGENTINA S.A.
MARIA FRETES
DIRECTORA TÉCNICA
M.A. 0120

BENZ

 IF-2018-67403105-APN-DNP/MA/17
 Benzodiazepinas

INSTRUCCIONES DE USO

Características de rendimiento

Compuesto	Cantidad (ng/mL) equivalente a 200 ng/mL de lormetazepam	% de reactividad cruzada	Cantidad (ng/mL) equivalente a 300 ng/mL de lormetazepam	% de reactividad cruzada
glucurónido de lorazepam	>10.000	<2	>10.000	<3
glucurónido de oxazepam	>10.000	<2	>10.000	<3

*El valor límite del ensayo VITROS BENZ (ng/mL) dividido por la cantidad de compuesto con reactividad cruzada (ng/mL) que produce un valor equivalente al valor límite, multiplicado por 100.

Especificidad analítica (para Gen 32 y superior)

Se ha estimado la especificidad del ensayo VITROS BENZ ante diversas benzodiazepinas y compuestos estructuralmente similares generando una curva de respuesta a la dosis para cada uno de los compuestos enumerados a continuación. En la siguiente tabla, se incluye la cantidad (ng/mL) de compuesto que produce un valor equivalente a la cantidad de lormetazepam (ng/mL) para cada valor límite. Los efectos combinados de más de un compuesto detectado en una muestra pueden provocar que niveles inferiores a los citados a continuación produzcan un valor aproximadamente equivalente o superior al valor límite.

Compuesto	Cantidad (ng/mL) equivalente a 200 ng/mL de lormetazepam	% de reactividad cruzada	Cantidad (ng/mL) equivalente a 300 ng/mL de lormetazepam	% de reactividad cruzada
tetrazepam	71	282	108	278
diazepam	47	426	64	469
prazepam	47	426	61	492
alprazolam	58	345	70	429
N-desmetildiazepam / nordiazepam	47	426	61	492
1-N-hidroxiethylfurazepam	61	328	93	323
estazolam	58	345	86	349
α -hidroxialprazolam	62	323	82	366
halazepam	62	323	77	390
ketazolam	106	189	129	233
α -hidroxitriazolam	93	215	126	238
glucurónido de α -hidroxialprazolam	84	238	108	278
N-desalquilfurazepam	70	286	91	330
triazolam	69	290	91	330
medazepam	89	225	117	256
nitrazepam	68	294	107	280
midazolam	95	211	121	248
flunitrazepam	100	200	141	213
temazepam	97	206	127	236
flurazepam	84	238	106	283
clobazam	123	163	202	149
oxazepam	140	143	207	145
clonazepam	164	122	286	105
clotiazepam	229	87	371	81
lorazepam	552	36	907	33
bromazepam	423	47	779	39
demoxepam	1008	20	1863	16
7-aminoflunitrazepam	820	24	1487	20
nordlordiazepóxido	2033	10	3700	8
glucurónido de temazepam	>15.000	<2	>15.000	<2
clordiazepóxido	3091	6	6121	5
7-aminoclonazepam	3500	6	9056	3
glucurónido de lorazepam	>10.000	<2	>10.000	<3
glucurónido de oxazepam	355	56	769	39

INSTRUCCIONES DE USO

Bibliografía

BENZ
Benzodiazepinas


Compuesto	Cantidad (ng/mL) equivalente a 200 ng/mL de lometazepam		Cantidad (ng/mL) equivalente a 300 ng/mL de lometazepam	
	% de reactividad cruzada	% de reactividad cruzada	% de reactividad cruzada	% de reactividad cruzada
metadona	>10.000	<2	>10.000	<3
metacualona	>10.000	<2	>10.000	<3

*El valor límite del ensayo VITROS BENZ (ng/mL) dividido por la cantidad de compuesto con reactividad cruzada (ng/mL) que produce un valor equivalente al valor límite, multiplicado por 100.

Bibliografía

- Karch S. *Drug Abuse Handbook 1st. ed.* New York: CRC Press; 1997. 174-177.
- Baselt R. *Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man 7th ed.* Biomedical Publications, CA; 2004.
- Woolf DS. CNS depressants: Other sedative hypnotics, in Bennett G, Vourakis C, Woolf DS, eds. *Substance Abuse: Pharmacologic, Development, and Clinical Perspectives*. New York, NY: John Wiley and Sons: 39-56; 1983.
- CLSI. *Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline - Fourth Edition*. CLSI document M29-A4. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014.
- Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006.
- NCCLS. *Urine Drug Testing in Clinical Laboratory, Approved Guideline*, NCCLS document T/DM8-A. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA; 1999.
- Tietz NW. *Clinical Guide to Laboratory Tests. ed. 3.* Philadelphia: WB Saunders; 520-521; 1995.
- Rockerbie R, Campbell D: Effect of Specimen Storage and Preservation on Toxicological Analyses of Urine; *Clin. BioChem.* 11 (3) 77-81; 1978.
- Roth KD, Siegel NA, Johnson RW Jr., Litauszki L, Savati L Jr.: Investigation of the Effects of Solution Composition and Container Material Type on the Loss of 11-nor-delta 9-THC-9-Carboxylic Acid. *J of Anal Toxicol* 20(5): 291-300; 1996.
- Blanc JA, Mannah VA, Ernst R, Berger DE, de Keczer SA, Chase C, Centofanti JM, DeLizza AJ: Adsorption Losses from Urine-Based Cannabinoid Calibrators during Routine Use. *Clin. Chem.* 39(8): 1706-1712, 1993.
- CLSI. *Statistical Quality Control for Quantitative Measurements: Principles and Definitions; Approved Guideline - Third Edition*. CLSI document C24-A3 (ISBN 1-56238-613-1). CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA; 2006.
- Hawks RL, Chiang CN, eds. *Urine Testing for Drugs of Abuse*. NIDA Research Monograph 73. National Institute on Drug Abuse, Rockville, MD; 24-29; 1986.
- DEA Briefs & Background, Drugs and Drug Abuse, Drug Descriptions, Benzodiazepines. <http://www.dea.gov/concern/benzodiazepinesp.html>, reference cited October 4, 2006.
- CLSI. *Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline - Second Edition*. NCCLS Document EP5-A2 (ISBN 1-56238-542-9). CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne PA 19087-1898 USA; 2004.
- NCCLS. *User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance; Approved Guideline*. NCCLS document EP12-A (ISBN 1-56238-468-6). CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA; 2002.
- CLSI. *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline - Second Edition*. CLSI document EP7-A2 (ISBN 1-56238-584-4). CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA; 2005.

WM ARGENTINA S.A.
MARIA EGRETES
DIRECTORA TECNICA
M. N. 8120

Glosario de símbolos

Los siguientes símbolos pueden haber sido empleados en el etiquetado de este producto.

	No reutilizar		Limite superior de temperatura		Intervalo
	Usar antes de o Fecha de caducidad (año-mes-día)		Limite inferior de temperatura		Intervalo de medias
	Código o número de lote		Limitación de temperatura		Punto medio
	Número de serie		Ver las instrucciones de uso		Revisado
	Referencia de catálogo o Código del producto		Atención: las Instrucciones de uso (IFU) se han actualizado		Reemplaza a
	Precaución		Para uso en el Tambor de reactivos 1		Irritante
	Fabricante		Para uso en el Tambor de reactivos 2		Nocivo
	Fecha de fabricación		Unidades SI		Tóxico
	Representante autorizado en la Unión Europea		Unidades convencionales		Corrosivo
	Contiene suficiente para "n" ensayos		Valor		Inflamable
	Producto sanitario para diagnóstico <i>in vitro</i>		Punto Verde (der grüne Punkt). El fabricante sigue la regulación sobre gestión de residuos de los embalajes		SD intralaboratorio estimada
	Corrosivo		Inflamable		Riesgos graves para la salud
	Riesgos para la salud		Toxicidad aguda		Toxicidad acuática o medioambiental

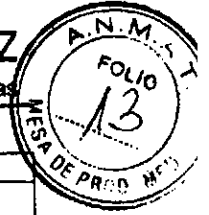
Historial de revisiones

Fecha de revisión	Versión	Descripción de cambios técnicos*
2017-01-26	14.0	Especificidad analítica: <ul style="list-style-type: none"> Se han eliminado los datos para Gen 07 e inferiores. Se han proporcionado datos de reactividad cruzada para Gen 32 y superiores.
2016-02-04	13.0	Ingredientes reactivos: se han eliminado los códigos EC de las enzimas y se ha actualizado el origen de las enzimas
2015-10-12	12.0	<ul style="list-style-type: none"> Advertencias y precauciones: se han actualizado las declaraciones de riesgos y precauciones de conformidad con las nuevas Fichas de Datos de Seguridad. Se ha actualizado la dirección del representante de EC. Se ha añadido EE, UU, a la dirección legal del fabricante.

INSTRUCCIONES DE USO

Historial de revisiones

BENZ
Benzodiazepinas



Fecha de revisión	Versión	Descripción de cambios técnicos*
2015-04-30	11.0	<ul style="list-style-type: none"> • Advertencias y precauciones: <ul style="list-style-type: none"> - se ha añadido una referencia - se han actualizado las declaraciones de riesgos y precauciones de conformidad con las nuevas Fichas de Datos de Seguridad - se ha añadido el símbolo armonizado mundial para cumplir con las normas de Clasificación, etiquetado y envasado (CLP) • Bibliografía: <ul style="list-style-type: none"> - se ha actualizado M29 - se ha añadido una referencia • Glosario de símbolos: se han añadido los símbolos armonizados mundiales para cumplir con las normas de Clasificación, etiquetado y envasado (CLP)
2014-09-05	10.0	Glosario de símbolos: fecha de fabricación añadida
2012-02-28	9.0	Glosario de símbolos: actualizado
2010-11-01	8.0	Se ha añadido información correspondiente al analizador VITROS 4600 de Bioquímica
2009-06-03	7.0	Especificidad – Especificidad analítica (reactividad cruzada): actualizado
2008-10-24	6.0	<ul style="list-style-type: none"> • Se ha añadido información correspondiente al VITROS 5600 Integrated System • Advertencias y precauciones: actualizadas • Interpretación de los resultados: se ha añadido una nota, se han eliminado los datos innecesarios • Glosario de símbolos: actualizado • Se ha actualizado mínimamente la redacción y el formato
2008-02-13	5.0	<ul style="list-style-type: none"> • Se ha actualizado mínimamente la redacción y el formato • Sustancias con interferencias conocidas: se han actualizado los datos • Especificidad: sustancias que no interfieren: se han actualizado los datos; Especificidad analítica (reactividad cruzada): se ha movido de la sección Limitaciones del procedimiento; se ha añadido una tabla con datos de GEN 4.
2007-05-24	4.0	Modo de resultados cualitativos: se ha añadido información de los resultados para el software versión 2.3 y superior.
2007-02-15	3.0	Trazabilidad de la calibración: se han actualizado los datos
2007-01-10	2.0	<ul style="list-style-type: none"> • Primera publicación de la versión EE.UU. del documento • Características de rendimiento: Comparación del método de referencia de CG/EM / CL/EM: se han actualizado los datos
2006-10-18	1.0	Primera publicación del documento XUS

* Las barras de cambio indican la posición de las modificaciones técnicas efectuadas en el texto con respecto a la versión anterior del documento.

Al sustituir estas Instrucciones de uso, firme y ponga la fecha en el espacio que hay a continuación y consérvelas según lo especifiquen los reglamentos locales o las políticas de laboratorio, si procede.

Firma

Fecha de caducidad

WM ARGENTINA S.A.
MARIA FRETES
DIRECTORA TÉCNICA
M. N. 20120

INSTRUCCIONES DE USO

Historial de revisiones

BENZ
#WdNDN-APN-DNPM#AV#1
IF-2018-67403105-APN-DNPM#AV#1
Benzodiazepinas



EC REP

Ortho-Clinical Diagnostics
Felindre Meadows
Pencoed
Bridgend
CF35 5PZ
United Kingdom



Ortho-Clinical Diagnostics, Inc.
100 Indigo Creek Drive
Rochester, NY 14626
USA

VITROS es una marca registrada de
Ortho-Clinical Diagnostics, Inc.
© Ortho-Clinical Diagnostics, Inc., 2006-2017

Ortho Clinical Diagnostics



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-67403105-APN-DNPM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 26 de Diciembre de 2018

Referencia: 1-47-3110-6142-17-3

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 18 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.12.26 09:04:05 -03'00'

Mariano Pablo Manenti
Jefe I
Dirección Nacional de Productos Médicos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.12.26 09:04:06 -03'00'