



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

DISPOSICIÓN Nº **8967**

BUENOS AIRES **29 OCT. 2015**

VISTO, el expediente nº 1-47-3110-913/15-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.eI (DIVISIÓN DIAGNÓSTICA) solicita autorización para la venta a laboratorios de análisis clínicos del Producto para diagnóstico de uso "in Vitro" denominado BNZ2/ ONLINE DAT Benzodiazepines II (CAT Nº: 6334415)/ detección cualitativa y semicuantitativa de benzodiazepina en orina humana en los sistemas Roche/Hitachi cobas c a valores de corte de 100ng/ml, 200ng/ml y 300ng/ml.

Que a fs. 86 consta el informe técnico producido por el Servicio de Productos para Diagnóstico que establece que el producto reúne las condiciones de aptitud requeridas para su autorización.

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

Que se ha dado cumplimiento a los términos que establece la Ley 16.463, Resolución Ministerial Nº 145/98 y Disposición A N M A T Nº 2674/99.

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



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

DISPOSICIÓN Nº 8967

Por ello;

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

D I S P O N E:

ARTICULO 1º.- Autorízase la venta a laboratorios de análisis clínicos del Producto para diagnóstico de uso "in Vitro" denominado BNZ2/ ONLINE DAT Benzodiazepines II (CAT Nº: 6334415)/ detección cualitativa y semicuantitativa de benzodiazepina en orina humana en los sistemas Roche/Hitachi cobas c a valores de corte de 100ng/ml, 200ng/ml y 300ng/ml que será elaborado por Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim (ALEMANIA) e importado por PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.eI (DIVISIÓN DIAGNÓSTICA) a expenderse en envases tipo cassette para 100 determinaciones; cuya composición se detalla a fojas 27 con un período de vida útil de 18 (DIECIOCHO) meses desde la fecha de elaboración conservado entre 2 y 8°C.

ARTICULO 2º.- Acéptense los rótulos y manual de instrucciones obrantes a fojas 47, 49, 51 y 53 a 78, desglosándose las fojas 47 y 53 a 60 debiendo constar en los mismos que la fecha de vencimiento es la declarada por el elaborador impreso en los rótulos de cada partida.

ARTICULO 3º.- Extiéndase el Certificado correspondiente.

ARTICULO 4º.- LA ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA, se reserva el derecho de reexaminar los



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

DISPOSICIÓN Nº 8967

métodos de control, estabilidad y elaboración cuando las circunstancias así lo determinen.

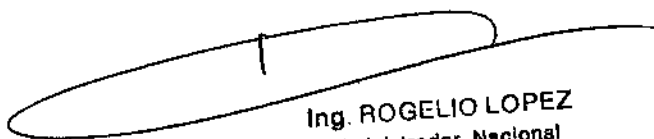
ARTICULO 5º.- Regístrese; gírese a Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos, por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágasele entrega de la copia autenticada de la presente Disposición junto con la copia de los proyectos de rótulos, manual de instrucciones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

Expediente nº: 1-47-3110-913/15-5.

DISPOSICIÓN Nº 8967

av.

A
f


Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A. N. M. A. T.

PROYECTO DE RÓTULOS EXTERNOS:

8967



29 OCT. 2015

BNZ2	B BNZ2	C
<p>For USA: CONTENT</p> <p>B: Benzodiazepines antibody (sheep polyclonal); buffer: [1]-glucuronidase enzyme; BSA</p> <p>C: Conjugated benzodiazepine derivative microparticles; buffer</p> <p>B+C: 0.09 % Na azide</p> <p>U.S. Pat. No. 5.840.588 (exp. 2015-11)</p> <p>IVD For in vitro diagnostic use</p> <p>LOT 123456-78</p> <p> 2099-12</p>	<p>ONLINE DAT Benzodiazepines II</p> <p>cobas c systems</p> <p>REF 06334415 190</p> <p>System-ID 01 6997 5</p> <p>CONTENT 100</p> <p> 2-8 °C IVD CE</p> <p> 06334415190 http://e-labdoc.roche.com 2</p> <p></p>	<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">04432072001(3)</p> <p>ONLINE DAT, COBAS and COBAS C are trademarks of Roche.</p> <p> Roche Diagnostics GmbH Sandhofer Strasse 116 D-68305 Mannheim</p> <p>Distribution in USA by: Roche Diagnostics, Indianapolis, IN Made in Germany</p> <p style="text-align: right;">cobas®</p>

“Autorizado por la A.N.M.A.T.” - Certificado N°:.....

Importado por:
 Productos Roche S.A.Q. e I. (División Diagnóstica).
 Av. Belgrano 2126; Don Torcuato, Pcia. de Buenos Aires
 República Argentina
 Director Técnico: Dr. Aldo Chiarelli - Farmacéutico

Nota: Se trata de un casete plástico (con tres reservorios) que se presenta envuelto en una folia de polipropileno, por lo tanto solo trae rótulo externo.

Dr. ALDO A. CHIARELLI
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I.
DIVISIÓN DIAGNOSTICA
DIRECTOR TÉCNICO



8967

0006334415190c701V2.0

BNZ2

cobas

Benzodiazepines II

Información de pedido

REF	CONTENT	Analizadores adecuados para el cobas c pack
06334415 190	ONLINE DAT Benzodiazepines II 100 tests ID del sistema 01 6997 5	Roche/Hitachi cobas c 701/702
03304671 190	Preciset DAT Plus I calibrators CAL 1-6 (6 x 5 mL) Códigos 431-436	
03304680 190	Preciset DAT Plus II calibrators CAL 1-6 (6 x 5 mL) Códigos 437-442	
03304698 190	C.f.a.s. DAT Qualitative Plus (6 x 5 mL) Código 433	
04590856 190	C.f.a.s. DAT Qualitative Plus Clinical (3 x 5 mL) Código 699	
03312950 190	Control Set DAT I (para el test de 300 ng/mL) PreciPos DAT Set I (2 x 10 mL) PreciNeg DAT Set I (2 x 10 mL)	
03312968 190	Control Set DAT II (para el test de 100 ng/mL) PreciPos DAT Set II (2 x 10 mL) PreciNeg DAT Set II (2 x 10 mL)	
04500873 190	Control Set DAT Clinical (para el test de 100 ng/mL) PreciPos DAT Clinical (2 x 10 mL) PreciNeg DAT Clinical (2 x 10 mL)	
03312976 190	Control Set DAT III (para el test de 200 ng/mL) PreciPos DAT Set III (2 x 10 mL) PreciNeg DAT Set III (2 x 10 mL)	

Español

Información del sistema

- BZ1Q2:** ACN 8718: para ensayos cualitativos, 100 ng/mL
- BZ2Q2:** ACN 8719: para ensayos cualitativos, 200 ng/mL
- BZ3Q2:** ACN 8720: para ensayos cualitativos, 300 ng/mL
- BZ1S2:** ACN 8728: para ensayos semicuantitativos, 100 ng/mL
- BZ2S2:** ACN 8729: para ensayos semicuantitativos, 200 ng/mL
- BZ3S2:** ACN 8730: para ensayos semicuantitativos, 300 ng/mL
- BZQ1C:** ACN 8727: para ensayos cualitativos, 100 ng/mL empleando C.f.a.s. DAT Qualitative Plus Clinical

Uso previsto

La prueba Benzodiazepines II (BNZ2) es un test diagnóstico in vitro concebido para la detección cualitativa y semicuantitativa de la benzodiazepina en orina humana en los sistemas Roche/Hitachi cobas c a valores de corte de 100 ng/mL, 200 ng/mL y 300 ng/mL.

Los resultados de pruebas semicuantitativas permiten al laboratorio evaluar el funcionamiento del ensayo como parte del programa de control de calidad.

La prueba Benzodiazepines II sólo proporciona resultados analíticos preliminares. A fin de confirmar los resultados analíticos, será necesario emplear un método químico alternativo más específico. El método confirmatorio más adecuado es la cromatografía de gases/espectrometría de masas (CG/EM) o la cromatografía de líquidos en combinación con la espectrometría de masas en tándem (LC/MS/MS).^{1,2} La evaluación del resultado de una prueba de drogadicción debe basarse en el criterio profesional, teniendo en cuenta el cuadro clínico, especialmente si se trata de un resultado preliminar positivo.

Características

Las benzodiazepinas constituyen un tipo versátil y ampliamente prescrito de fármacos depresores del sistema nervioso central (SNC) utilizados en la medicina como ansiolíticos, sedativos, hipnóticos, relajantes musculares y anticonvulsivos.^{1,2,3,4,5} Existen grandes diferencias entre la tasa de absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los derivados de la benzodiazepina. Las diferencias cuantitativas entre sus potenciales, espectros farmacodinámicos y propiedades farmacocinéticas han proporcionado diversas aplicaciones terapéuticas. Han sido observadas diferencias clínicas entre las benzodiazepinas de corta y larga actuación en cuanto a eficacia, efectos secundarios, abstinencia y potencial de dependencia.^{3,6,7} Durante las últimas décadas, el uso terapéutico de las benzodiazepinas se ha extendido y perfeccionado pero inadvertidamente ha dado origen a su mal uso. Las sobredosis de benzodiazepina van acompañadas frecuentemente de la coadministración de fármacos de otro tipo.^{8,9} El consumo agudo o crónico de alcohol y benzodiazepinas puede

provocar interacciones toxicológicas significativas. El efecto neto puede ser influenciado por factores internos, externos y farmacocinéticos. El consumo abusivo puede basarse tanto en dosis relativamente bajas de benzodiazepina como en el consumo excesivo. Por ello, la detección de la droga y sus metabolitos en orina requiere la elección del valor de corte correcto adaptado a los requerimientos del programa de análisis de la droga.

Una vez ingeridas, las benzodiazepinas sustituidas en 1,4 (incluyendo los derivados de la triazolobenzodiazepina) se absorben, metabolizan y excretan a la orina a diferente velocidad, como una variedad de metabolitos estructuralmente vinculados. La diversidad metabólica refleja las diferentes propiedades bioquímicas y las vías metabólicas de cada droga en particular. Las similitudes metabólicas generales incluyen la eliminación de los sustituyentes del anillo β de las benzodiazepinas sustituidas en 1,4, la α-hidroxiación de las triazolobenzodiazepinas, la desmetilación, la hidroxiación del carbono en la posición 3 del anillo β y la conjugación de los metabolitos hidroxiados seguida por la excreción urinaria, predominantemente como glucuronidos.^{1,2,3,4,5} La hidrólisis enzimática de las benzodiazepinas glucuronizadas puede aumentar su reactividad cruzada frente a inmunoensayos de benzodiazepinas.^{10,11,12,13,14}

Principio del test

Este test se basa en la interacción cinética de micropartículas en solución (KIMS)^{11,15} determinada a través de las alteraciones en la transmisión de la luz. En una muestra exenta de droga, los anticuerpos libres se unen a los conjugados de droga-micropartículas, induciendo la formación de agregados de partículas. Dado que la reacción de agregación se produce en una muestra sin droga, la absorbancia aumenta.

Si la muestra de orina contiene la droga a determinar, ésta compete con el derivado de la droga unido a partículas por los anticuerpos libres. Los anticuerpos unidos a la droga de la muestra dejan de estar disponibles para inducir la agregación de partículas, inhibiéndose, por consiguiente, la formación de retículos de partículas. En una muestra que contiene droga, se reduce el aumento de la absorbancia proporcionalmente a la concentración de droga en la muestra. El contenido de droga de la muestra se determina en relación al valor obtenido para una concentración de corte conocida de la droga.

La presencia de la enzima β-glucuronidasa intensifica la reactividad cruzada del ensayo Benzodiazepines II frente a algunos metabolitos glucuronizados.

Reactivos - Soluciones de trabajo

- R1** Anticuerpo policlonal anti-benzodiazepinas (oveja), tampón enzima β-glucuronidasa, albúmina de suero bovino (ASB) y azida sódica al 0.09 %.

Dr. ALDO A. CHIARELLI
PRODUCTOS ROCHE S.A. Q. S. R.
DIVISIÓN DIAGNÓSTICA
DIRECTOR TÉCNICO

BNZ2**Benzodiazepines II**

R2 Derivado de benzodiazepina conjugado a micropartículas en tampón y azida sódica al 0.09 %.

R1 está en la posición B y R2 en la posición C.

Medidas de precaución y advertencias

Sólo para el uso diagnóstico in vitro.

Observar las medidas de precaución usuales para la manipulación de reactivos.

No intercambiar reactivos de estuches de lotes diferentes. Los reactivos de un mismo lote coinciden para garantizar un funcionamiento óptimo del test. Eliminar los residuos según las normas locales vigentes.

Ficha de datos de seguridad a la disposición del usuario profesional que la solicite.

Preparación de los reactivos

Los reactivos están listos para el uso. Mezclar los reactivos invirtiendo suavemente varias veces antes de colocarlos en el analizador.

Conservación y estabilidad

Sin abrir, a 2-8 °C:

véase la fecha de caducidad impresa en la etiqueta del **cobas c pack**

En uso y refrigerado en el analizador:

8 semanas

En el gestor de reactivos:

24 horas

No congelar.**Obtención y preparación de las muestras**

Sólo se han analizado y encontrado aptos los tipos de muestras aquí mencionados.

Orina: Recoger las muestras de orina en recipientes limpios de vidrio o plástico. Las muestras de orina fresca no necesitan preparación ni manipulación especial, aun así asegúrese de que no se contaminen. Las muestras deben encontrarse dentro de los límites del pH fisiológico normal de 5-8. No se requieren aditivos ni conservantes. Se recomienda conservar las muestras de orina a 2-8 °C y analizarlas en un plazo de 5 días tras obtenerlas.¹⁶

Se aconseja congelar las muestras para un almacenamiento prolongado.

Centrifugar las muestras muy turbias antes de efectuar el test.

La adulteración o dilución de la muestra puede producir resultados erróneos. Si se sospecha la adulteración de la muestra, se deberá recoger una nueva muestra. Es necesario analizar la validez de las muestras obtenidas según las normativas estadounidenses formuladas en las *Pautas Obligatorias Federales para Programas de Pruebas de Detección de Drogas en los Centros de Trabajo*¹⁷.

Se recomienda manipular las muestras que contienen material de origen humano como si fueran potencialmente infecciosas aplicando procedimientos de laboratorio como los especificados en la publicación *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories* (HHS Publication Number [CDC] 93-8395).

¡CUIDADO! Diluir las muestras únicamente en caso de necesitar interpretar los resultados de las alarmas Calc.? y Samp.?, o bien, a fin de estimar la concentración al preparar la CG/EM o bien CL/EM/EM. Los resultados de dilución no deben emplearse para comunicar los resultados del paciente. En caso de emplear procedimientos de dilución, validelos.

Material suministrado

Consultar la sección "Reactivos - Soluciones de trabajo" en cuanto a los reactivos suministrados.

Material requerido adicionalmente (no suministrado)

Consultar la sección "Información de pedido"

Equipo usual de laboratorio

Realización del test

Para garantizar el funcionamiento óptimo del test, observe las instrucciones de la presente metodología referentes al analizador empleado. Consulte el manual del operador apropiado para obtener las instrucciones de ensayo específicas del analizador.

Roche no se responsabiliza del funcionamiento de las aplicaciones no validadas por la empresa. En su caso, el usuario se hace cargo de su definición.

Aplicación para orina

Para las presentes aplicaciones, desactive la opción "Repet. Automática" del menú "Utilidades" bajo "Aplicación", "Rango".

Definición del test en los analizadores cobas c 701/702

	Semicuantitativo	Cualitativo
Tipo de medición	2 puntos finales	2 puntos finales
Tiempo de reacción / Puntos de medición	10 / 10-26	10 / 10-26
Longitud de onda (sub/princ)	~ /546 nm	~ /546 nm
Dirección de reacción	Aumentando	Aumentando
Unidad	ng/mL	mAbs

Pipeteo de reactivo

R1	90 µL	-
R2	40 µL	-

Diluyente (H₂O)

Volúmenes de muestra	Muestra	Dilución de muestra	
		Muestra	Diluyente (NaCl)
Valores de corte de 100 y 200 ng/mL			
Normal	4.5 µL	-	-
Disminuido	4.5 µL	-	-
Aumentado	4.5 µL	-	-
Valor de corte de 300 ng/mL			
Normal	2.0 µL	-	-
Disminuido	2.0 µL	-	-
Aumentado	2.0 µL	-	-

Calibración**Calibradores****Aplicaciones semicuantitativas**

Ensayos con valores de corte de 100 y 200 ng/mL

S1-6: Calibradores Preciset DAT Plus II, CAL 1-6
0, 50, 100, 200, 400, 1000 ng/mL

Ensayos con un valor de corte de 300 ng/mL

S1-6: Calibradores Preciset DAT Plus I, CAL 1-6
0, 150, 300, 600, 1000, 3000 ng/mL

Aplicaciones cualitativas

Ensayos con un valor de corte de 100 ng/mL

S1: Calibradores Preciset DAT Plus II, CAL 3
(Test BZ1Q2), 100 ng/mL, S1: C.f.a.s. DAT
Qualitative Plus Clinical (Test BZQ1C),
100 ng/mL

Ensayos con un valor de corte de 200 ng/mL

S1: Calibrador Preciset DAT Plus II - CAL 4,
200 ng/mL

Ensayos con un valor de corte de 300 ng/mL

S1: C.f.a.s. DAT Qualitative Plus o calibrador
Preciset DAT Plus I - CAL 3, 300 ng/mL

0006334415190c701v2 0

BNZ2**Benzodiazepines II**

Las concentraciones de droga de los calibradores han sido verificadas por CG/EM.

Factor de calibración K Para las aplicaciones cualitativas, introducir el factor K como -1000 en el menú de calibración, pantalla Estado, ventana Resultado de la calibración.

Modo de calibración *Aplicaciones semicuantitativas*
Result Calculation Mode (RCM)[®]
Aplicaciones cualitativas
Lineal

Intervalo de calibraciones Calibración completa (semicuantitativa) o del blanco (cualitativa)
• con cada lote de reactivos
• si fuera necesario según los procedimientos de control de calidad

a) Véase la sección "Resultados"

Trazabilidad: Este método ha sido estandarizado frente a un método de referencia primario (CG/EM).

Control de calidad

Para el control de calidad, emplear los controles indicados en la sección "Información de pedido".

Adicionalmente pueden emplearse otros controles apropiados.

Las concentraciones de droga de los controles han sido verificadas por CG/EM.

Adaptar los intervalos y límites de control a los requisitos individuales del laboratorio. Los resultados deben hallarse dentro de los límites definidos. Cada laboratorio debería establecer medidas correctivas a seguir en caso de que los valores se sitúen fuera de los límites definidos.

Cumplir con las regulaciones gubernamentales y las normas locales de control de calidad pertinentes.

Resultados del ensayo

Para el test cualitativo, el calibrador de corte se emplea como referencia para distinguir entre muestras preliminares positivas y negativas. Las muestras que producen valores de absorbancia positivos o "0" se consideran preliminares positivas. Las muestras preliminares positivas se indican con > Test. Las muestras que producen valores de absorbancia negativos se consideran negativas. Las muestras negativas van precedidas del símbolo de la sustracción, el "menos".

Para el ensayo semicuantitativo, el software del analizador traza una curva de calibración a partir de la medición de la absorbancia de los estándares empleando una función logística de transformación "logit-log" de 4 parámetros (RCM). La función logit-log traza una línea a través de los puntos de medición. El software del analizador emplea la medición de la absorbancia de las muestras para calcular la concentración de la droga o del metabolito de la droga interpolando la función logística de transformación "logit-log".

NOTA: Si se obtiene la alarma Calc.? o bien Samp.?, revisar los datos de la muestra indicados en la pantalla de reacción Reaction Monitor y compararlos con los datos obtenidos en la pantalla de reacción para el calibrador más alto. Si se obtiene un resultado de este tipo, su causa más probable radica en la alta concentración de analito en la muestra, en cuyo caso el valor de la absorbancia de la muestra será inferior al del calibrador más alto. Diluir la muestra correctamente empleando el calibrador de 0 ng/mL y repetir el análisis de la muestra. Una muestra de orina normal, sin droga, puede sustituir el calibrador de 0 ng/mL si la orina y el procedimiento han sido validados por el laboratorio. Para garantizar que la muestra no haya sido diluida demasiado, el resultado obtenido tras la dilución y previo a su multiplicación por el factor de dilución, debe corresponder como mínimo a la mitad del valor de corte del analito. Si este resultado de la dilución fuera inferior a la mitad del valor de corte del analito, repetir el análisis de la muestra con una menor dilución. La estimación más exacta se obtiene cuando la dilución proporciona un resultado muy próximo al valor de corte del analito. A fin de estimar la concentración de muestras preliminares positivas, multiplicar el resultado por el factor de dilución apropiado. Diluir las muestras únicamente en caso de necesitar interpretar los resultados de las alarmas Calc.? y Samp.?, o

bien, a fin de estimar la concentración al preparar la CG/EM o bien LC/EM/EM.

Se recomienda comunicar los resultados obtenidos con reservas, ya que son numerosos los factores que pueden influir en los resultados de un test de orina, tales como el aporte hídrico y otros factores biológicos.

Tal como sucede con todos los ensayos *sensibles* para la detección del consumo de drogas en analizadores automáticos, una muestra de concentración extremadamente alta puede contaminar por arrastre una muestra normal (negativa) analizada inmediatamente después.

Confirmar todos los resultados preliminares positivos con otro método de análisis.

Limitaciones del análisis - interferencias¹⁸

Consultar en la sección "Datos específicos de funcionamiento del test" del presente documento las sustancias analizadas con este ensayo. Existe la posibilidad de que otras sustancias y/o factores puedan interferir en el análisis produciendo resultados erróneos (por ejemplo, errores técnicos o de procedimiento).

Un resultado preliminar positivo obtenido con esta prueba indica la presencia de benzodiazepinas y/o de sus metabolitos en orina. El presente test no refleja el grado de intoxicación.

Se añadieron sustancias interferentes en las concentraciones indicadas aquí a orina con nordiazepam a - 25 % y + 25 % de la concentración de corte. Las muestras se analizaron en un analizador Roche/Hitachi 917 obteniéndose los resultados siguientes:

Determinación semicuantitativa (ng/mL)	Valor de corte de 100 ng/mL	Valor de corte de 100 ng/mL		Valor de corte de 200 ng/mL		Valor de corte de 300 ng/mL	
		Nivel neg.	Nivel pos.	Nivel neg.	Nivel pos.	Nivel neg.	Nivel pos.
Compuesto	Comp. Conc.						
Acetona	1 %	77 (NEG)	134 (POS)	157 (NEG)	260 (POS)	231 (NEG)	402 (POS)
Ácido ascórbico	1,5 %	78 (NEG)	132 (POS)	156 (NEG)	262 (POS)	233 (NEG)	399 (POS)
Bilirrubina conjugada	0,25 mg/mL	82 (NEG)	129 (POS)	156 (NEG)	247 (POS)	229 (NEG)	392 (POS)
Creatinina	5 mg/mL	81 (NEG)	138 (POS)	158 (NEG)	259 (POS)	230 (NEG)	396 (POS)
Etanol	1 %	78 (NEG)	136 (POS)	151 (NEG)	261 (POS)	228 (NEG)	395 (POS)
Glucosa	20 mg/mL	81 (NEG)	138 (POS)	158 (NEG)	262 (POS)	236 (NEG)	403 (POS)
Hemoglobina	1 mg/mL	76 (NEG)	139 (POS)	159 (NEG)	261 (POS)	228 (NEG)	398 (POS)
Albúmina de suero humano	5 mg/mL	83 (NEG)	140 (POS)	165 (NEG)	273 (POS)	243 (NEG)	422 (POS)
Ácido oxálico	2 mg/mL	74 (NEG)	128 (POS)	151 (NEG)	254 (POS)	226 (NEG)	388 (POS)
Cloruro de sodio	0,5 M	79 (NEG)	139 (POS)	159 (NEG)	262 (POS)	234 (NEG)	389 (POS)
Urea	6 %	80 (NEG)	138 (POS)	157 (NEG)	261 (POS)	233 (NEG)	405 (POS)

Las mismas sustancias se analizaron en determinaciones cualitativas para cada valor de corte. Todas las muestras negativas y positivas se recuperaron correctamente en presencia de la sustancia interferente.

Adicionalmente se analizaron muestras con nordiazepam en las concentraciones de control ($\pm 25\%$ del valor de corte) con gravedades específicas en el intervalo de 1.006 - 1.034. Al igual que con las otras interferencias, no se produjeron reacciones cruzadas de los controles a los tres valores de corte ni siquiera en los niveles extremos de la gravedad específica.

Para el diagnóstico, los resultados del test siempre deben interpretarse teniendo en cuenta la anamnesis del paciente, el análisis clínico así como los resultados de otros exámenes.

ACCIÓN REQUERIDA

Programa especial de lavado: Se requieren ciclos de lavado especial en caso de combinar ciertos tests en los sistemas Roche/Hitachi **cobas c**. Todos los pasos de lavado necesarios para evitar la contaminación por arrastre están disponibles a través de **cobas link** de modo que no se requiere la entrada manual de los datos. La lista de las contaminaciones por arrastre también puede encontrarse en la versión más actual de la metódica NaOHD/SMS/SmpCln1+2/SCCS. Para más detalles, sírvase consultar el manual del operador.

En caso de que sea necesario, implemente el lavado especial destinado a evitar la contaminación por arrastre antes de comunicar los resultados del test.

Valores teóricos*Test cualitativo*

El presente test distingue entre resultados preliminares positivos (≥ 100 ng/mL, ≥ 200 ng/mL ó ≥ 300 ng/mL respecto del valor de corte) y negativos. La cantidad de droga contenida en una muestra preliminar positiva no puede estimarse.

Test semicuantitativo

El presente test sólo permite determinar las concentraciones acumuladas aproximadas de la droga y sus metabolitos (consulte la sección "especificidad analítica").

Datos específicos de funcionamiento del test

A continuación, se indican los datos representativos de funcionamiento de los analizadores. Los resultados de cada laboratorio en particular pueden diferir de estos valores.

Precisión

La precisión fue determinada de acuerdo con un protocolo interno, realizando una serie de calibradores y controles (repetibilidad $n = 21$, precisión intermedia $n = 40$). Se han obtenido los siguientes resultados:

Valor de corte de 100 ng/mL**Precisión semicuantitativa**

<i>Repetibilidad</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>CV</i>
	<i>ng/mL</i>	<i>ng/mL</i>	<i>%</i>
Nivel 1	80	3	3.6
Nivel 2	98	3	2.9
Nivel 3	129	3	2.0
<i>Precisión intermedia</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>CV</i>
	<i>ng/mL</i>	<i>ng/mL</i>	<i>%</i>
Nivel 1	78	3	3.7
Nivel 2	101	2	2.1
Nivel 3	124	4	3.1

Precisión cualitativa

Valor de corte (100)	Número analizado	Resultados correctos	Nivel de confianza
0.75x	105	105	lectura negativa > 95 %
1.25x	105	105	lectura positiva > 95 %

Valor de corte de 200 ng/mL**Precisión semicuantitativa**

<i>Repetibilidad</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>CV</i>
	<i>ng/mL</i>	<i>ng/mL</i>	<i>%</i>
Nivel 1	149	3	1.8
Nivel 2	192	3	1.4

Nivel 3	247	3	1.3
<i>Precisión intermedia</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>CV</i>
	<i>ng/mL</i>	<i>ng/mL</i>	<i>%</i>
Nivel 1	145	5	3.7
Nivel 2	191	5	2.4
Nivel 3	241	8	3.1

Precisión cualitativa

Valor de corte (200)	Número analizado	Resultados correctos	Nivel de confianza
0.75x	105	105	lectura negativa > 95 %
1.25x	105	105	lectura positiva > 95 %

Valor de corte de 300 ng/mL**Precisión semicuantitativa**

<i>Repetibilidad</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>CV</i>
	<i>ng/mL</i>	<i>ng/mL</i>	<i>%</i>
Nivel 1	227	7	3.1
Nivel 2	297	8	2.6
Nivel 3	386	7	1.7
<i>Precisión intermedia</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>CV</i>
	<i>ng/mL</i>	<i>ng/mL</i>	<i>%</i>
Nivel 1	231	6	2.7
Nivel 2	301	7	2.3
Nivel 3	364	8	2.3

Precisión cualitativa

Valor de corte (300)	Número analizado	Resultados correctos	Nivel de confianza
0.75x	105	105	lectura negativa > 95 %
1.25x	105	105	lectura positiva > 95 %

Los resultados de la precisión intermedia se obtuvieron del analizador **cobas c 501** como sistema de referencia.

Exactitud

110 muestras de orina suministradas por un laboratorio clínico en el que habían dado resultados negativos en una serie de pruebas de drogas fueron analizadas con el test Benzodiazepines II. El 100 % de estas muestras normales de orina fueron negativas a un valor de corte de 100 ng/mL, 200 ng/mL y 300 ng/mL.

55 muestras obtenidas de un laboratorio clínico, donde habían sido cribadas como preliminares positivas con un inmunoensayo comercial fueron evaluadas con el test Benzodiazepines II y confirmadas por cromatografía de líquidos en combinación con la espectrometría de masas en tándem (LC/MS/MS). El 100 % de estas muestras fueron positivas a los valores de corte de 100 ng/mL, 200 ng/mL y 300 ng/mL.

Además, se han diluido 7 muestras para obtener una concentración de benzodiazepina del aproximadamente 75-100 % de la concentración de corte respectiva y otras 7 muestras fueron diluidas para obtener una concentración de benzodiazepina del aproximadamente 100-125 % de la concentración de corte respectiva. Los resultados de los estudios de exactitud descritos más arriba que se situaron dentro de los intervalos próximos al valor de corte fueron combinados con los resultados generados por las muestras de orina positivas diluidas. Los siguientes resultados se han obtenido con el test Benzodiazepines II en el analizador Roche/Hitachi 917 respecto de valores obtenidos por LC/MS/MS.



cobas

8967

0006334415190c701V2.0

BNZ2

Benzodiazepines II

Correlación clínica de Benzodiazepines II (valor de corte = 100 ng/mL)					
		Muestras negativas	Valores de LC/MS/MS (ng/mL)		
			Próximo al valor de corte		623-1874
			75	124-126	
Analizador Roche/Hitachi 917	+	0	2	7	55
	-	110	5	0	0

Correlación clínica de Benzodiazepines II (valor de corte = 200 ng/mL)					
		Muestras negativas	Valores de LC/MS/MS (ng/mL)		
			Próximo al valor de corte		623-1874
			148-150	248-253	
Analizador Roche/Hitachi 917	+	0	1	7	55
	-	110	6	0	0

Correlación clínica de Benzodiazepines II (valor de corte = 300 ng/mL)					
		Muestras negativas	Valores de LC/MS/MS (ng/mL)		
			Próximo al valor de corte		623-1874
			223-226	366-382	
Analizador Roche/Hitachi 917	+	0	1	7	55
	-	110	6	0	0

Adicionalmente se analizaron con este ensayo muestras clínicas en un analizador Roche/Hitachi **cobas c 701** y un analizador **cobas c 501**. Se evaluaron con el test Benzodiazepines II, 100 muestras de orina que habían dado resultados negativos. El 100 % de estas muestras normales de orina fueron negativas en un analizador Roche/Hitachi **cobas c 501**. Se evaluaron con el test Benzodiazepines II, 50 muestras de orina que habían dado resultados preliminares positivos. El 100 % de estas muestras fueron positivas tanto en el analizador Roche/Hitachi **cobas c 701** como en el analizador Roche/Hitachi **cobas c 501**.

Correlación de Benzodiazepines II (valor de corte = 100 ng/mL)			
		Analizadores cobas c 501	
		+	-
Analizadores cobas c 701	+	50	0
	-	0	100

Correlación de Benzodiazepines II (valor de corte = 200 ng/mL)			
		Analizadores cobas c 501	
		+	-
Analizadores cobas c 701	+	50	0
	-	0	100

Correlación de Benzodiazepines II (valor de corte = 300 ng/mL)			
		Analizadores cobas c 501	
		+	-
Analizadores cobas c 701	+	50	0
	-	0	100

Especificidad analítica

La especificidad del test Benzodiazepines II respecto a diferentes benzodiazepinas y sus metabolitos fue determinada generando curvas de inhibición para cada uno de los compuestos indicados a continuación y determinando la concentración aproximada de cada compuesto cuya reactividad analítica es equivalente a los valores de corte analíticos de 100 ng/mL, 200 ng/mL y 300 ng/mL de nordiacepam. Se obtuvieron los siguientes resultados con un analizador Roche/Hitachi 917.

Compuesto ^{b)}	ng/mL equivalente a 100 ng/mL de nordiacepam	Reactividad cruzada aproximada en %
Estazolam	93	107
Bromacepam	101	99
Nitracepam	104	96
7-Aminonitratepam	71	141
7-Acetamidonitratepam	16909	0.59
Oxacepam	105	95
Glucurónico de oxacepam	234	43
Fenacepam	112	89
Alprazolam	113	89
α-Hidroxi alprazolam	115	87
4-Hidroxi alprazolam	117	86
Demoxepam	114	88
Cloracepato	115	87
Clobazam	122	82
Diacepam	128	78
Nordiacepam	101	99
Deloracepam	131	76
Temacepam	133	75
Glucurónico de temacepam	302	33
Triazolam	136	74
α-Hidroxi triazolam	145	69
Flunitracepam	136	73
7-Aminoflunitracepam	109	92
Desmetilflunitracepam	114	88
Lometacepam	138	73
Brotiazolam	144	70
Clonacepam	152	66
7-Amino clonacepam	107	94
Loracepam	153	65
Glucurónico de loracepam	275	36
Clordiacepóxido	156	64
Desmetilclordiacepóxido	138	73
Norclordiacepóxido	150	67
Pinacepam	160	63
Fluracepam	164	61
Desalkilfluracepam	106	95
Hidroxi etilfluracepam	127	79
Didesetilfluracepam	144	70
Desmetilmedacepam	168	59
Halacepam	187	53
Midazolam	190	53
α-Hidroxi midazolam	125	80
Pracepam	194	51
Nimetacepam	1045	10
Oxaprozina	2283	4
Zolpidem	106383	0.09

b) Los compuestos alineados con sangría son metabolitos del fármaco precedente.

Compuesto ^{a)}	ng/mL equivalente a 200 ng/mL de nordiazepam	Reactividad cruzada aproximada en %
Estazolam	197	101
Bromacepam	208	96
Oxacepam	224	89
Glucurónico de oxacepam	506	40
Cloracepato	227	88
Fenacepam	230	87
Alprazolam	236	85
α -Hidroxiaprazolam	241	83
4-Hidroxiaprazolam	246	81
Nitrazepam	243	82
7-Aminonitrazepam	159	126
7-Acetamidonitrazepam	55488	0.36
Demoxepam	253	79
Clobazam	256	78
Diazepam	258	78
Nordiazepam	204	98
Deloracepam	258	77
Triazolam	279	72
α -Hidroxitriazolam	287	70
Temacepam	282	71
Glucurónico de temacepam	647	31
Flunitrazepam	284	70
7-Aminoflunitrazepam	244	82
Desmetilflunitrazepam	248	81
Lormetacepam	284	70
Brotiazolam	292	68
Clonacepam	318	63
7-Aminoclonacepam	232	86
Fluracepam	333	60
Desalkilfluracepam	225	89
Hidroxietylfluracepam	259	77
Didesetylfluracepam	297	67
Loracepam	335	60
Glucurónico de loracepam	584	34
Midazolam	343	58
α -Hidroxiimidazolam	253	79
Halacepam	354	56
Pinacepam	364	55
Clordiazepóxido	371	54
Desmetilclordiazepóxido	313	64
Norclordiazepóxido	360	56
Pracepam	408	49
Desmetilmedacepam	422	47
Nimetacepam	2191	9
Oxaprozina	7500	3

Zolpidem 206186 0.10

c) Los compuestos alineados con sangría son metabolitos del fármaco precedente.

Compuesto ^{d)}	ng/mL equivalente a 300 ng/mL de nordiazepam	Reactividad cruzada aproximada en %
Bromacepam	299	100
Estazolam	303	99
Oxacepam	325	92
Glucurónico de oxacepam	684	44
Fenacepam	346	87
Demoxepam	352	85
Nitrazepam	354	85
7-Aminonitrazepam	218	138
7-Acetamidonitrazepam	55328	0.54
Alprazolam	372	81
4-Hidroxiaprazolam	342	88
α -Hidroxiaprazolam	347	86
Cloracepato	374	80
Clobazam	386	78
Deloracepam	389	77
Diazepam	400	75
Nordiazepam	316	95
Lormetacepam	410	73
Temacepam	416	72
Glucurónico de temacepam	923	33
Triazolam	425	71
α -Hidroxitriazolam	440	68
Flunitrazepam	439	68
Desmetilflunitrazepam	338	89
7-Aminoflunitrazepam	368	82
Brotiazolam	464	65
Clonacepam	483	62
7-Aminoclonacepam	334	90
Clordiazepóxido	499	60
Desmetilclordiazepóxido	452	66
Norclordiazepóxido	483	62
Loracepam	506	59
Glucurónico de loracepam	825	36
Fluracepam	511	59
Desalkilfluracepam	336	89
Hidroxietylfluracepam	394	76
Didesetylfluracepam	458	65
Desmetilmedacepam	539	56
Midazolam	564	53
α -Hidroxiimidazolam	428	70
Pinacepam	572	52
Halacepam	595	50
Pracepam	637	47
Nimetacepam	3247	9



8967

0006334415190c701V2.0

BNZ2

Benzodiazepines II

Oxaprozina	7507	4
Zolpidem	200000	0.15

d) Los compuestos alineados con sangría son metabolitos del fármaco precedente.

Numerosas benzodiazepinas aparecen en orina mayormente como conjugados glucuronizados. La reactividad cruzada de los metabolitos glucuronizados puede ser inferior o superior a la del fármaco original. La presencia de la enzima β-glucuronidasa intensifica la reactividad cruzada del ensayo Benzodiazepines II frente a algunos metabolitos glucuronizados.

Reactividad cruzada con drogas no relacionadas

Los siguientes compuestos fueron preparados con alícuotas de una mezcla de orina humana normal a fin de obtener una concentración final de 100000 ng/mL. Ningún compuesto proporcionó una reactividad cruzada superior al 0.08 % para los valores de corte de 100 ng/mL y 200 ng/mL y al 0.13 % para el valor de corte de 300 ng/mL. Se obtuvieron los siguientes resultados con un analizador Roche/Hitachi 917.

Acetaminofén	Imipramina
Acetilsalicílico, ácido	Isoproterenol
Amitriptilina	Ketamina
Amobarbital	Lidocaína
d-Anfetamina	LSD
l-Anfetamina	MDA
Ampicilina	MDMA
Ácido ascórbico	Melanina
Aspartamo	Meperidina
Atropina	Metadona
Benzocaína	d-Metanfetamina
Benzolecgonina	l-Metanfetamina
(metabolito de la cocaína)	Metacualona
Benzofetamina	Metilfenidato
Buspirona	Metiprilona
Butabarbital	Sulfato de morfina
Cafeína	Naloxona
Hipoclorito de calcio	Naltrexona
Cannabidiol	Naproxeno
Captopril	Niacinamida
Cloroquina	Nicotina
Clorfeniramina	Noretindrona
Clorpromacina	l-Norpseudoefedrina
Cocaína	Omeprazola
Codeína	Penicilina G
Clorhidrato de desipramina	Pentazocina
Dextrometorfano	Pentobarbital
Dextropropoxifeno	Fenciclidina
Digoxina	Fenobarbital
Difenhidramina	Fenotiacina
Difenilhidantoína	Fenilbutazona
Doxepina	d,l-Fenilpropanolamina
Ecgonina	Procaína
Éster metílico de la ecgonina	Prometazina
Enalapril	d-Seudofedrina
d-Efedrina	Quinidina
l-Efedrina	Quinina

Epinefrina	Secobarbital
Eritromicina	Sulindac
Estríol	Tetraciclina
Fenopropeno	Ácido Δ ⁹ THC-9-carboxílico
Flumazenil	Tetrahidrozolina
Furosemida	Tioridazina
Gentísico, ácido	Tolmetina
Glutetimida	Trifluoperacina
Éter glicérico de guayacol	Trimipramina
Hidroclorotiacida	Tiramina
Ácido hidroxil indol acético	Verapamil
Ácido hidroxil indol carboxílico	Zomepirac
Ibuprofeno	

Referencias bibliográficas

- 1 Karch SB, ed. Drug Abuse Handbook. Boca Raton, FL: CRC Press LLC 1998.
- 2 Salamone SJ, ed. Benzodiazepines and GHB: Detection and Pharmacology. Totowa, NJ: Humana Press 2001.
- 3 Hardman JG, Limbird LE, Gilman A, eds. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th ed. New York, NY: McGraw Hill Pub Co. 2001.
- 4 Baselt RC. Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man. 7th ed. Foster City, CA: Biomedical Publications 2004
- 5 Laurijssens BE, Greenblatt DJ. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships for benzodiazepines. Clin Pharmacokinet 1996;30:52-76.
- 6 Hallfors DD, Saxe L. The dependence potential of short half-life benzodiazepines: a meta-analysis. Am J Public Health 1993;83:1300-1304.
- 7 Chouinard G. Issues in the clinical use of benzodiazepines: potency, withdrawal, and rebound. J Clin Psychiatry 2004;65(5):7-12.
- 8 Abemethy DR, Greenblatt DJ, Ochs HR, et al. Benzodiazepine drug-drug interactions commonly occurring in clinical practice. Curr Med Res Opin 1984;8:80-93.
- 9 Tanaka E. Toxicological interactions between alcohol and benzodiazepines. J Toxicol Clin Toxicol 2002;40:69-75.
- 10 Dou C, Bourmiche JS, Zinda MK, et al. Comparison of the Rates of Hydrolysis of Lorazepam-Glucuronide, Oxazepam-Glucuronide and Temazepam-Glucuronide Catalyzed by E. Coli β-D-Glucuronidase Using the OnLine Benzodiazepine Screening Immunoassay on the Roche/Hitachi 917 Analyzer. J of Forensic Science 2001;46(2):335-340.
- 11 Beck O, Lin Z, Brodin K, et al. The online screening technique for urinary benzodiazepines: comparison with EMIT, FPIA, and GC-MS. J Anal Toxicology 1997;21(7):554-557.
- 12 Salamone SJ, Honasoge S, Brenner C, et al. Flunitrazepam excretion patterns using the Abuscreen OnTrak and OnLine immunoassays: comparison with GC-MS. J Anal Toxicol 1997;21:341-345.
- 13 Klette KL, Wiegand RF, Horn CK, et al. Urine benzodiazepine screening using Roche Online KIMS immunoassay with beta-glucuronidase hydrolysis and confirmation by gas chromatography/mass spectrometry. J Anal Toxicol 2005;29:193-200.
- 14 Valentine JL, Middleton R, Sparks C. Identification of urinary benzodiazepines and their metabolites: comparison of automated HPLC and GC-MS after immunoassay screening of clinical specimens. J Anal Toxicol 1996;20(6):416-424.
- 15 Armbruster DA, Schwarzhoff RH, Hubster EC, et al. Enzyme immunoassay, kinetic microparticle immunoassay, radioimmunoassay, and fluorescence polarization immunoassay compared for drugs-of-abuse screening. Clin Chem 1993;39:2137-2146.
- 16 Toxicology and Drug Testing in the Clinical Laboratory: Approved Guideline. 2nd ed. (C52-A2). Clinical and Laboratory Standards Institute 2007;27:33.



cobas

0006334415190c701V2.0

BNZ2

8 9 6 7

Benzodiazepines II

- 17 Mandatory Guidelines for Federal Workplace Drug Testing Programs. Fed Regist 2008 Nov 25;73:71858-71907.
- 18 Data on file at Roche Diagnostics.

En la presente metódica se emplea como separador decimal un punto para distinguir la parte entera de la parte fraccionaria de un número decimal. No se utilizan separadores de millares.

Símbolos

Roche Diagnostics emplea los siguientes símbolos y signos adicionalmente a los indicados en la norma ISO 15223-1.

	Contenido del estuche
	Volumen tras reconstitución o mezcla

La barra del margen indica cambios o suplementos significativos.

© 2013, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com



Distribuido en los EE.UU. por:
Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, EE.UU.
Apoyo técnico al cliente estadounidense 1-800-428-2336

DR. ALDO A. CHIARELLI
PRODUCTOS ROCHE S.A.O. e L.
DIVISIÓN DIAGNOSTICA
DIRECTOR TÉCNICO

L
F



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

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

Expediente nº:1-47-3110-913/15-5

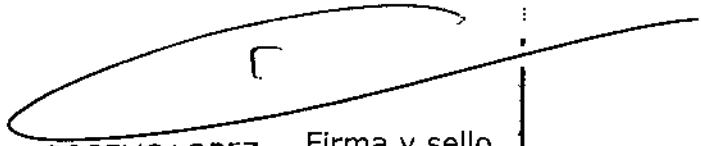
Se autoriza a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.eI (DIVISIÓN DIAGNÓSTICA) a importar y comercializar el Producto para Diagnóstico de uso "in vitro" denominado BNZ2/ ONLINE DAT Benzodiazepines II (CAT Nº: 6334415)/ detección cualitativa y semicuantitativa de benzodiazepina en orina humana en los sistemas Roche/Hitachi cobas c a valores de corte de 100ng/ml, 200ng/ml y 300ng/ml, en envases tipo cassette para 100 determinaciones. Se le asigna la categoría: Venta a laboratorios de Análisis clínicos por hallarse comprendido en las condiciones establecidas en la Ley 16.463, y Resolución M.S. y A.S. Nº 145/98. Lugar de elaboración: Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim (ALEMANIA). En las etiquetas de los envases, anuncios y Manual de instrucciones deberá constar PRODUCTO PARA DIAGNOSTICO DE USO "IN VITRO" USO PROFESIONAL EXCLUSIVO AUTORIZADO POR LA ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA.

Certificado nº:

008313

ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA.

Buenos Aires, **29 OCT. 2015**


Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

Firma y sello