ARK™ EDDP Assay

Leggere attentamente questo foglietto illustrativo di ARK Diagnostics, Inc. prima di effettuare il dosaggio ARK EDDP Assay ed attenersi scrupolosamente alle istruzioni ivi riportate. Il dosaggio rappresenta una procedura analitica di screening semplice e rapida per la rilevazione di EDDP nell'urina. L'affidabilità dei risultati analitici è garantita soltanto se le istruzioni del foglietto illustrativo vengono seguite attentamente.

Segnalare eventuali incidenti gravi avvenuti con il dispositivo al fabbricante e all'autorità competente appropriata, secondo i casi.

Servizio Clienti

ARK Diagnostics, Inc.

48089 Fremont Blvd
Fremont, CA 94538 USA
Tel.: 1-877-869-2320
Fax: 1-510-270-6298
customersupport@ark-tdm.com
www.ark-tdm.com
SRN: US-MF-000023925

CE 2797

EC REP

Emergo Europe
Westervoortsedijk 60
6827 AT Arnhem
The Netherlands

CH REP

MedEnvoy Switzerland
Gotthardstrasse 28
6302 Zug
Switzerland

Legenda dei simboli utilizzati

LOT	Codice del lotto	YYYY-MM-DD	Utilizzare entro/Data di scadenza
REF	Numero di catalogo		Fabbricante
EC REP	Mandatario	CE 2797	Marchio CE con il numero di identificazione dell'organismo notificato
	Consultare le istruzioni per l'uso	R1 R2	Reagente 1/Reagente 2
	Limiti di temperatura	IVD	Dispositivo medico-diagnostico *in vitro*
Rx Only	Uso consentito esclusivamente su prescrizione		

© 2026, ARK Diagnostics, Inc.

Reagent Kit REF 5051-0001-00

Reagent Kit REF 5051-0001-01

Reagent Kit REF 5051-0001-02

Reagent Kit REF 5051-0001-03

1 Denominazione

ARK™ EDDP Assay

2 Finalità d'uso

ARK EDDP Assay è un immunodosaggio previsto per la determinazione qualitativa e/o semiquantitativa di EDDP in campioni di urina umana a concentrazioni di cutoff di 100 ng/mL e 300 ng/mL. Il dosaggio è previsto per l'uso nei laboratori con analizzatori di chimica clinica automatizzati. Il presente dispositivo diagnostico *in vitro* può essere utilizzato esclusivamente su prescrizione.

La metodica d'analisi semiquantitativa è impiegata per (1) consentire ai laboratori di determinare una diluizione appropriata dei campioni per la conferma dei risultati con un metodo di conferma, quale ad esempio la gascromatografia-spettrometria di massa (GC-MS) o la cromatografia liquida-spettrometria di massa tandem (LC-MS/MS) ovvero (2) consentire ai laboratori di determinare le procedure per il controllo di qualità.

Il dosaggio ARK EDDP Assay fornisce soltanto un risultato analitico preliminare. Utilizzare un metodo chimico alternativo più specifico a conferma del risultato analitico positivo. Il metodo di conferma preferito è la gascromatografia-spettrometria di massa (GC-MS) o la cromatografia liquida-spettrometria di massa tandem (LC-MS/MS). L'interpretazione di qualsiasi risultato analitico deve essere oggetto di considerazioni cliniche e del giudizio professionale medico, in particolare se i test preliminari hanno fornito risultati positivi.

3 Riassunto e spiegazione del test

Il metadone (DOLOPHINE®) è un oppioide sintetico, un composto in grado di legarsi ai recettori degli oppioidi e di produrre molti degli stessi effetti osservati con gli oppiacei naturali, tra cui l'analgesia e la sedazione. Il metadone è indicato per la gestione del dolore severo tale da richiedere un trattamento quotidiano, 24 ore su 24, a lungo termine con gli oppioidi e per il quale le opzioni terapeutiche alternative sono inadeguate.[1]

Il metadone è una sostanza della Tabella II *(Schedule II)* a norma della legge degli Stati Uniti sulle sostanze oggetto di controlli *(Controlled Substances Act)* per il suo potenziale d'abuso e rischio di dipendenza.[2]

Il metadone viene metabolizzato a livello epatico per N-demetilazione in una serie di metaboliti inattivi, compreso il metabolita primario 2-etilidene-1,5-dimetil-3,3-difenilpirrolidina (EDDP) e il metabolita secondario 2-etil-5-metil-3,3-difenilpiralina (EMDP) a concentrazioni inferiori. Gli enzimi importanti coinvolti nel metabolismo del metadone sono CYP3A4, CYP2C19 e CYP2B6. Il CYP2D6 sembra avere un ruolo minore e il CYP1A2 potrebbe essere implicato nel metabolismo del metadone. L'escrezione del metadone e dei suoi metaboliti (incluso EDDP) avviene principalmente attraverso i reni.[3-6]

4 Principi del metodo

ARK EDDP Assay è un immunodosaggio enzimatico omogeneo utilizzato per l'analisi di EDDP nell'urina umana. Il dosaggio è basato sulla competizione tra l'EDDP presente nel campione e l'EDDP marcato con glucosio-6-fosfato deidrogenasi ricombinante (rG6PDH) per i siti di legame anticorpale. Quando quest'ultimo si lega all'anticorpo, l'attività enzimatica diminuisce. In presenza di EDDP nel campione, l'attività enzimatica aumenta ed è direttamente correlata alla concentrazione di EDDP. L'enzima attivo converte la nicotinamide adenina dinucleotide (NAD) in NADH in presenza di glucosio-6-fosfato (G6P), con conseguente variazione dell'assorbanza che viene misurata con metodo spettrofotometrico. La G6PDH endogena non interferisce poiché il coenzima NAD agisce unicamente con l'enzima batterico usato nel dosaggio.

5 Reagenti

REF	Descrizione del prodotto	Quantità/Volume
5051-0001-00	**ARK EDDP Assay** **Reagente R1 – Anticorpo/Substrato** Anticorpi di coniglio anti-EDDP, glucosio-6-fosfato, nicotinamide adenina dinucleotide, sieroalbumina bovina, sodio azoturo e stabilizzanti	1 x 28 mL
	Reagente R2 – Enzima Derivato di EDDP marcato con glucosio-6-fosfato deidrogenasi ricombinante (rG6PDH), sieroalbumina bovina, tampone, sodio azoturo e stabilizzanti	1 x 14 mL

REF	Descrizione del prodotto	Quantità/Volume
5051-0001-01	**ARK EDDP Assay** **Reagente R1 – Anticorpo/Substrato** Anticorpi di coniglio anti-EDDP, glucosio-6-fosfato, nicotinamide adenina dinucleotide, sieroalbumina bovina, sodio azoturo e stabilizzanti	1 x 115 mL
	Reagente R2 – Enzima Derivato di EDDP marcato con glucosio-6-fosfato deidrogenasi ricombinante (rG6PDH), sieroalbumina bovina, tampone, sodio azoturo e stabilizzanti	1 x 58 mL

REF	Descrizione del prodotto	Quantità/Volume
5051-0001-02	**ARK EDDP Assay** **Reagente R1 – Anticorpo/Substrato** Anticorpi di coniglio anti-EDDP, glucosio-6-fosfato, nicotinamide adenina dinucleotide, sieroalbumina bovina, sodio azoturo e stabilizzanti	1 x 500 mL
	Reagente R2 – Enzima Derivato di EDDP marcato con glucosio-6-fosfato deidrogenasi ricombinante (rG6PDH), sieroalbumina bovina, tampone, sodio azoturo e stabilizzanti	1 x 250 mL

REF	Descrizione del prodotto	Quantità/Volume
5051-0001-03	**ARK EDDP Assay** **Reagente R1 – Anticorpo/Substrato** Anticorpi di coniglio anti-EDDP, glucosio-6-fosfato, nicotinamide adenina dinucleotide, sieroalbumina bovina, sodio azoturo e stabilizzanti	1 x 58 mL
	Reagente R2 – Enzima Derivato di EDDP marcato con glucosio-6-fosfato deidrogenasi ricombinante (rG6PDH), sieroalbumina bovina, tampone, sodio azoturo e stabilizzanti	1 x 29 mL

Manipolazione e conservazione dei reagenti
I reagenti ARK EDDP Assay vengono forniti in stato liquido, pronti per l'uso e possono essere utilizzati immediatamente dopo essere stati tolti dal frigorifero. Quando non vengono utilizzati, i reagenti devono essere conservati a 2-8°C, in posizione verticale e chiusi ermeticamente con il tappo. Se conservati secondo le istruzioni, i reagenti si mantengono stabili fino alla data di scadenza stampata sull'etichetta. Non congelare i reagenti. Evitare l'esposizione prolungata a temperature superiori a 32°C. **Se i reagenti non vengono conservati correttamente, le prestazioni del dosaggio possono risultare compromesse.**

I prodotti ARK EDDP contengono ≤0,09% di sodio azoturo. A titolo precauzionale, le tubazioni e la strumentazione interessate devono essere risciacquate adeguatamente con acqua, per ridurre il possibile accumulo di azidi metalliche esplosive. Non è richiesta alcuna precauzione particolare per la manipolazione degli altri componenti del dosaggio.

6 Avvertenze e precauzioni

- Per uso diagnostico *in vitro*. Uso consentito esclusivamente su prescrizione. *Attenzione: conformemente alla normativa federale statunitense, la vendita del presente dispositivo è riservata esclusivamente ai medici o su prescrizione medica.*
- I reagenti R1 e R2 sono forniti come kit combinato e non devono essere utilizzati in modo intercambiabile con i reagenti contrassegnati da numeri di lotto differenti.
- Non utilizzare i reagenti dopo la data di scadenza.
- I reagenti contengono ≤0,09% di sodio azoturo.

7 Prelievo e preparazione dei campioni per l'analisi

- Spetta a ciascun laboratorio fornire un campione valido per l'analisi secondo le proprie procedure di qualità.
- Va utilizzato un campione di urina umana. Trattare come materiale potenzialmente infettivo.
- Raccogliere l'urina utilizzando coppette e procedure di campionamento standard. Prestare attenzione a preservare l'integrità chimica e fisica del campione di urina dal momento della raccolta fino all'esecuzione del

dosaggio, ivi compreso il trasporto. Si consiglia di utilizzare campioni di urina freschi.

- Tappare il campione di urina subito dopo la raccolta, conservarlo in frigorifero a 2-8°C ed eseguire il dosaggio entro 7 giorni dalla raccolta. Se il dosaggio non viene eseguito entro 7 giorni, conservare il campione di urina congelato a -20°C.[7,8]
- Evitare la formazione di schiuma e ripetuti cicli di congelamento/ scongelamento per assicurare l'integrità del campione da quando viene prelevato fino a quando viene sottoposto al test.
- I campioni congelati vanno scongelati e miscelati accuratamente prima dell'analisi.
- Centrifugare i campioni molto torbidi o contenenti sostanze particolate visibili prima dell'analisi.
- Ciascun laboratorio deve fare riferimento alla letteratura disponibile e ai dati interni relativi alla stabilità dei campioni.
- Raccogliere un altro campione per il test se si sospetta un'adulterazione del campione. L'adulterazione dei campioni di urina può influire sui risultati del test.

8 Procedura

Materiali forniti

ARK EDDP Assay – REF 5051-0001-00, 5051-0001-01, 5051-0001-02 o 5051-0001-03

Materiali necessari – forniti a parte

ARK EDDP Calibrator – REF 5051-0002-00

ARK EDDP Calibrator A (Negative) – REF 5051-0002-01

ARK EDDP Calibrator B (Cutoff) – REF 5051-0002-02

ARK EDDP Calibrator C (Cutoff) – REF 5051-0002-03

Quality Controls – ARK EDDP Control – REF 5051-0003-00

Strumenti

È possibile che i reagenti R1 e R2 debbano essere trasferiti in un contenitore del reagente specifico per l'analizzatore, prima dell'uso. Evitare la contaminazione crociata tra R1 e R2.

Il dosaggio può essere utilizzato su numerosi analizzatori di chimica clinica automatizzati con determinazione fotometrica a 340 nm. Consultare la scheda tecnica specifica dell'analizzatore per la programmazione del dosaggio ARK EDDP Assay, che può essere richiesta al distributore o al Servizio clienti ARK. Le schede dei protocolli di applicazione, suddivise secondo le categorie CLIA o recanti il marchio CE, sono state verificate dal fabbricante. Spetta al laboratorio eseguire tutte le procedure di validazione appropriate per l'utilizzo del dosaggio con altre impostazioni o altri analizzatori.

Per la manutenzione giornaliera fare riferimento al manuale d'impiego specifico dello strumento.

Sequenza analitica
Per l'esecuzione o la calibrazione del dosaggio fare riferimento al manuale d'impiego specifico dello strumento.

Risultati qualitativi

Utilizzare il calibratore B da 100 ng/mL o il calibratore C da 300 ng/mL come calibratore di cutoff per differenziare i campioni negativi da quelli positivi. Analizzare i controlli ARK EDDP basso (75 ng/mL) e alto (125 ng/mL) con il calibratore B di cutoff o analizzare i controlli ARK EDDP basso (225 ng/mL) e alto (375 ng/mL) con il calibratore C di cutoff rispettivamente come negativi e positivi. Riportare i risultati analitici inferiori al valore del calibratore di cutoff applicabile come negativi. Riportare i risultati pari o superiori al valore del calibratore di cutoff applicabile come positivi.

Risultati semiquantitativi

Eseguire una procedura di calibrazione a 5 punti; analizzare i calibratori in duplicato. Verificare la curva di calibrazione con i controlli di qualità ARK EDDP basso e alto, conformemente al piano per l'assicurazione della qualità stabilito dal proprio laboratorio. I campioni con risultati superiori al livello massimo del calibratore ARK EDDP (1000 ng/mL) possono essere diluiti con ARK EDDP Calibrator A (urina negativa) e rianalizzati.

Quando ripetere la calibrazione

- Ogni qualvolta venga utilizzato un nuovo numero di lotto dei reagenti
- Se indicato dai risultati del controllo di qualità
- Se richiesto dai protocolli di laboratorio standard
- Una curva di calibrazione memorizzata è valida per almeno 15 giorni sulla base dei dati a sostegno.

Controllo di qualità (CQ) e calibrazione
Spetta ai laboratori stabilire le procedure CQ per il dosaggio ARK EDDP Assay. Tutti i controlli di qualità e i test devono essere eseguiti in conformità alle disposizioni locali e/o nazionali o ai requisiti per l'accreditamento.

Spetta a ciascun laboratorio stabilire i propri range per ogni nuovo lotto di controlli. I risultati dei controlli devono rientrare nei range stabiliti come determinato dalle procedure e linee guida di laboratorio. Il controllo ARK EDDP Control è previsto per il controllo di qualità del dosaggio ARK EDDP Assay.

Nella modalità qualitativa il controllo basso deve essere negativo e il controllo alto deve essere positivo rispetto al calibratore di cutoff applicabile (100 ng/mL o 300 ng/mL).

9 Risultati e valori previsti

Non è possibile determinare la concentrazione effettiva di EDDP. È necessario un metodo di conferma.

Analisi qualitativa - Risultati negativi
Un campione con un risultato inferiore al valore del calibratore ARK EDDP Calibrator B di cutoff o ARK EDDP Calibrator C di cutoff viene interpretato come negativo: il campione non contiene EDDP o le concentrazioni di EDDP presenti nel campione sono inferiori al livello cutoff per questo dosaggio.

Analisi qualitativa - Risultati positivi
Un campione con un risultato pari o superiore al valore del calibratore ARK EDDP Calibrator B di cutoff o ARK EDDP Calibrator C di cutoff viene interpretato come positivo ad indicare la presenza di EDDP.

Analisi semiquantitativa

I risultati semiquantitativi per i campioni positivi consentono al laboratorio di determinare una diluizione appropriata dei campioni per il metodo di conferma. I risultati semiquantitativi consentono altresì al laboratorio di stabilire le procedure di controllo di qualità e di valutare la riproducibilità. I campioni con risultati superiori al livello massimo del calibratore ARK EDDP (1000 ng/mL) possono essere diluiti con ARK EDDP Calibrator A (urina negativa) e rianalizzati.

I risultati di questo test devono essere sempre interpretati unitamente all'anamnesi del paziente, al quadro clinico e ad altri risultati.

10 Limiti

- Il dosaggio è destinato unicamente all'impiego con urina umana.
- I reagenti, i calibratori e i controlli del dosaggio ARK EDDP Assay sono stati concepiti per l'impiego combinato. Non è possibile assicurare prestazioni analoghe in caso di utilizzo di prodotti sostitutivi.
- Un risultato positivo al dosaggio ARK EDDP Assay indica soltanto la presenza di EDDP e non è necessariamente correlato con l'entità degli effetti fisiologici e psicologici.
- L'interpretazione dei risultati deve tenere conto del fatto che le concentrazioni urinarie possono variare notevolmente in rapporto all'assunzione di liquidi e ad altre variabili biologiche.
- È possibile che sostanze diverse da quelle analizzate con lo studio di specificità diano luogo ad interferenze con il test e forniscano risultati falsi.

11 Caratteristiche specifiche di prestazione

Le seguenti caratteristiche di prestazione sono state raccolte con l'analizzatore automatizzato di chimica clinica Beckman Coulter AU680® utilizzando il dosaggio ARK EDDP Assay.

Precisione
Campioni di urina umana negativi, privi di EDDP, sono stati addizionati con EDDP (da 0,0 a 200,0 ng/mL per il cutoff di 100 ng/mL e da 0,0 a 600,0 per il cutoff di 300 ng/mL). Ciascun livello è stato analizzato in quadruplicato due volte al giorno per 20 giorni (n = 160) e valutato qualitativamente e semiquantitativamente. I risultati sono riassunti nelle tabelle sottostanti.

Precisione qualitativa – cutoff di 100 ng/mL

Urina umana (ng/mL)	Cutoff % relativo	N. di risultati	Risultati precisione qualitativa
0,0	-100	160	160 negativi
25,0	-75	160	160 negativi
50,0	-50	160	160 negativi
75,0	-25	160	160 negativi
100,0	Cutoff	160	123 negativi; 37 positivi
125,0	+25	160	160 positivi
150,0	+50	160	160 positivi
175,0	+75	160	160 positivi
200,0	+100	160	160 positivi

Precisione semiquantitativa – cutoff di 100 ng/mL

Urina umana (ng/mL)	Cutoff % relativo	N. di risultati	Media (ng/mL)	Risultati precisione semiquantitativa
0,0	-100	160	0,3	160 negativi
25,0	-75	160	22,6	160 negativi
50,0	-50	160	47,7	160 negativi
75,0	-25	160	72,2	160 negativi
100,0	Cutoff	160	98,1	114 negativi; 46 positivi
125,0	+25	160	125,3	160 positivi
150,0	+50	160	145,1	160 positivi
175,0	+75	160	169,4	160 positivi
200,0	+100	160	190,7	160 positivi

Precisione qualitativa – cutoff di 300 ng/mL

Urina umana (ng/mL)	Cutoff % relativo	N. di risultati	Risultati precisione qualitativa
0,0	-100	160	160 negativi
75,0	-75	160	160 negativi
150,0	-50	160	160 negativi
225,0	-25	160	160 negativi
300,0	Cutoff	160	57 negativi; 103 positivi
375,0	+25	160	160 positivi
450,0	+50	160	160 positivi
525,0	+75	160	160 positivi
600,0	+100	160	160 positivi

Precisione semiquantitativa – cutoff di 300 ng/mL

Urina umana (ng/mL)	Cutoff % relativo	N. di risultati	Media (ng/mL)	Risultati precisione semiquantitativa
0,0	-100	160	0,3	160 negativi
75,0	-75	160	72,2	160 negativi
150,0	-50	160	145,1	160 negativi
225,0	-25	160	205,9	160 negativi
300,0	Cutoff	160	298,8	85 negativi; 75 positivi
375,0	+25	160	381,4	160 positivi
450,0	+50	160	461,0	160 positivi
525,0	+75	160	539,8	160 positivi
600,0	+100	160	620,0	160 positivi

Recupero analitico

Il recupero nell'intervallo del dosaggio è stato valutato utilizzando la modalità semiquantitativa. Campioni di urina umana negativi, privi di EDDP, sono stati addizionati con EDDP (1100,0 ng/mL) e sono state eseguite delle diluizioni proporzionali con urina umana priva di EDDP. Le concentrazioni di EDDP sono risultate comprese tra 50,0 e 1000,0 ng/mL. Ad ogni livello, il recupero percentuale è stato calcolato sulla base della concentrazione media (N=6) rispetto alla concentrazione prevista. I risultati sono riassunti nella tabella sottostante.

Concentrazione teorica (ng/mL)	Concentrazione media (ng/mL)	Recupero (%)
50,0	47,6	95,1
75,0	72,1	96,1
100,0	97,1	97,1
200,0	189,1	94,6
300,0	286,6	95,5
400,0	414,5	103,6
500,0	506,6	101,3
600,0	647,4	107,9
700,0	722,7	103,2
800,0	800,6	100,1
900,0	880,8	97,9
1000,0	955,8	95,6

Specificità analitica

Tutti i composti analizzati sono stati aggiunti a urina umana negativa, priva di EDDP e analizzati con il dosaggio ARK EDDP Assay sia nella modalità qualitativa che in quella semiquantitativa.

La reattività crociata dei seguenti composti strutturalmente correlati è stata valutata aggiungendo questi composti a urina umana negativa priva di EDDP per determinare la concentrazione minima che presenterebbe un risultato positivo approssimativamente equivalente ai valori di cutoff di 100 ng/mL e 300 ng/mL di EDDP. Queste concentrazioni sono state utilizzate per determinare la percentuale di reattività crociata secondo la formula:

Reattività crociata (%) = (concentrazione di cutoff / concentrazione minima della sostanza a reattività crociata che presenta un risultato positivo) x 100

Per i composti che non hanno fornito un risultato positivo, è stata utilizzata la concentrazione più elevata analizzata per calcolare la reattività crociata percentuale.

Composti strutturalmente correlati – cutoff di 100 ng/mL

Composto	Concentrazione analizzata (ng/mL)	Risultato metodica semiquantitativa (positivo/negativo)	Risultato metodica qualitativa (positivo/negativo)	Reattività crociata (%)
EDDP	100	Positivo	Positivo	100
Metadone	2.000.000	Negativo	Negativo	<0,005
EMDP	400.000	Negativo	Negativo	<0,025
Clorpromazina	100.000	Negativo	Negativo	<0,1
Difenidramina	100.000	Negativo	Negativo	<0,1
Metilfenidato	100.000	Negativo	Negativo	<0,1
Doxilamina	100.000	Negativo	Negativo	<0,1

Composti strutturalmente correlati – cutoff di 300 ng/mL

Composto	Concentrazione analizzata (ng/mL)	Risultato metodica semiquantitativa (positivo/negativo)	Risultato metodica qualitativa (positivo/negativo)	Reattività crociata (%)
EDDP	300	Positivo	Positivo	100
Metadone	4.500.000	Negativo	Negativo	<0,007
EMDP	1.000.000	Negativo	Negativo	<0,03
Clorpromazina	100.000	Negativo	Negativo	<0,3
Difenidramina	100.000	Negativo	Negativo	<0,3
Metilfenidato	100.000	Negativo	Negativo	<0,3
Doxilamina	100.000	Negativo	Negativo	<0,3

Interferenza

Composti strutturalmente non correlati – cutoff di 100 ng/mL

Concentrazioni elevate dei seguenti composti strutturalmente non correlati sono state aggiunte all'urina addizionata con EDDP (± 25% della concentrazione cutoff di 100 ng/mL) e sono state analizzate con il dosaggio ARK EDDP Assay sia nella

modalità qualitativa che in quella semiquantitativa. Le sostanze elencate alle concentrazioni seguenti non hanno prodotto un risultato falso relativamente al cutoff pari a 100 ng/mL.

Composto	Concentrazione analizzata (ng/mL)	Livello di EDDP addizionato	
		75 ng/mL (-25% cutoff)	125 ng/mL (+25% cutoff)
4-bromo-2-5-dimetossifenetilamina	100.000	Negativo	Positivo
Acetaminofene	500.000	Negativo	Positivo
Acido acetilsalicilico	500.000	Negativo	Positivo
6-Acetilcodeina	100.000	Negativo	Positivo
6-Acetilmorfina	100.000	Negativo	Positivo
Alprazolam	100.000	Negativo	Positivo
7-Aminoclonazepam	100.000	Negativo	Positivo
7-Aminoflunitrazepam	100.000	Negativo	Positivo
7-Aminonitrazepam	100.000	Negativo	Positivo
Amitriptilina	100.000	Negativo	Positivo
Amobarbital	100.000	Negativo	Positivo
S-(+)-Amfetamina	100.000	Negativo	Positivo
Benzilpiperazina	100.000	Negativo	Positivo
Bromazepam	100.000	Negativo	Positivo
Buprenorfina	100.000	Negativo	Positivo
Bupropione	100.000	Negativo	Positivo
Butabarbital	100.000	Negativo	Positivo
Butalbital	100.000	Negativo	Positivo
Caffeina	500.000	Negativo	Positivo
Cannabidiolo	100.000	Negativo	Positivo
Cannabinolo	100.000	Negativo	Positivo
Carbamazepina	100.000	Negativo	Positivo
Carisoprodol	100.000	Negativo	Positivo
Clordiazepossido	100.000	Negativo	Positivo
Cis-Tramadolo	100.000	Negativo	Positivo
Clobazam	100.000	Negativo	Positivo
Clomipramina	100.000	Negativo	Positivo
Clonazepam	100.000	Negativo	Positivo
Clozapina	100.000	Negativo	Positivo
Codeina	100.000	Negativo	Positivo
Cotinina	100.000	Negativo	Positivo
Ciclobenzaprina	100.000	Negativo	Positivo
Deidronorketamina	100.000	Negativo	Positivo
Demoxepam	100.000	Negativo	Positivo
Desipramina	100.000	Negativo	Positivo
Desalkilflurazepam	100.000	Negativo	Positivo
Destrometorfano	100.000	Negativo	Positivo
Diazepam	100.000	Negativo	Positivo
Digossina	100.000	Negativo	Positivo
Diidrocodeina	100.000	Negativo	Positivo
Δ9 THC	100.000	Negativo	Positivo
Doxepina	100.000	Negativo	Positivo
1R,2S (-) Efedrina	100.000	Negativo	Positivo

Composto	Concentrazione analizzata (ng/mL)	Livello di EDDP addizionato	
		75 ng/mL (-25% cutoff)	125 ng/mL (+25% cutoff)
1S,2R (+) Efedrina	100.000	Negativo	Positivo
Etil-β-D-glucuronide	100.000	Negativo	Positivo
Etilmorfina	100.000	Negativo	Positivo
(S-)-Fenfluramina	100.000	Negativo	Positivo
(R+)-Fenfluramina	100.000	Negativo	Positivo
Fentanil	100.000	Negativo	Positivo
Flunitrazepam	100.000	Negativo	Positivo
Fluoxetina	100.000	Negativo	Positivo
Flurazepam	100.000	Negativo	Positivo
Aloperidolo	100.000	Negativo	Positivo
Eroina	100.000	Negativo	Positivo
Esobarbital	100.000	Negativo	Positivo
Idrocodone	100.000	Negativo	Positivo
Idromorfone	100.000	Negativo	Positivo
11-idrossi-Δ9 THC	100.000	Negativo	Positivo
Ibuprofene	500.000	Negativo	Positivo
Imipramina	100.000	Negativo	Positivo
Ketamina	100.000	Negativo	Positivo
Lamotrigina	100.000	Negativo	Positivo
Levorfanolo tartrato	100.000	Negativo	Positivo
Lidocaina	100.000	Negativo	Positivo
Lorazepam	100.000	Negativo	Positivo
Lorazepam glucuronide	50.000	Negativo	Positivo
Lormetazepam	100.000	Negativo	Positivo
LSD	100.000	Negativo	Positivo
Maprotilina	100.000	Negativo	Positivo
(+)-MDA	100.000	Negativo	Positivo
MDEA	100.000	Negativo	Positivo
MDMA	100.000	Negativo	Positivo
Meperidina	100.000	Negativo	Positivo
Meprobamato	100.000	Negativo	Positivo
S(+)-Metamfetamina	100.000	Negativo	Positivo
Metaqualone	100.000	Negativo	Positivo
Metoxetamina	100.000	Negativo	Positivo
Metilone	100.000	Negativo	Positivo
Midazolam	100.000	Negativo	Positivo
Morfina	100.000	Negativo	Positivo
Morfina-3β-D-glucuronide	100.000	Negativo	Positivo
Morfina-6β-D-glucuronide	50.000	Negativo	Positivo
N-Desmetiltapentadolo	100.000	Negativo	Positivo
Nalorfina	100.000	Negativo	Positivo
Naloxone	100.000	Negativo	Positivo
Naltrexone	100.000	Negativo	Positivo
Naproxene	100.000	Negativo	Positivo
Nitrazepam	100.000	Negativo	Positivo
11-nor-9-carbossi-Δ9-THC	100.000	Negativo	Positivo
Norbuprenorfina	50.000	Negativo	Positivo

Composto	Concentrazione analizzata (ng/mL)	Livello di EDDP addizionato	
		75 ng/mL (-25% cutoff)	125 ng/mL (+25% cutoff)
Norcodeina	100.000	Negativo	Positivo
Nordiazepam	100.000	Negativo	Positivo
Norketamina	100.000	Negativo	Positivo
Normorfina	100.000	Negativo	Positivo
Norpropossifene	100.000	Negativo	Positivo
Norpseudoefedrina	100.000	Negativo	Positivo
Nortriptilina	100.000	Negativo	Positivo
Olanzapina	100.000	Negativo	Positivo
Oxazepam	100.000	Negativo	Positivo
Ossicodone	100.000	Negativo	Positivo
Ossimorfone	100.000	Negativo	Positivo
PCP	100.000	Negativo	Positivo
Pentazocina	100.000	Negativo	Positivo
Pentobarbital	100.000	Negativo	Positivo
Fenobarbital	100.000	Negativo	Positivo
Fentermina	100.000	Negativo	Positivo
Fenilefrina	100.000	Negativo	Positivo
Fenilpropanolamina	100.000	Negativo	Positivo
Fenitoina	100.000	Negativo	Positivo
PMA	100.000	Negativo	Positivo
Prazepam	100.000	Negativo	Positivo
Propossifene	100.000	Negativo	Positivo
Propranololo	100.000	Negativo	Positivo
Protriptilina	100.000	Negativo	Positivo
R,R (+)-Pseudoefedrina	100.000	Negativo	Positivo
S,S (-)-Pseudoefedrina	100.000	Negativo	Positivo
Ranitidina	100.000	Negativo	Positivo
Acido ritalinico	100.000	Negativo	Positivo
Acido salicilico	100.000	Negativo	Positivo
Secobarbitale	100.000	Negativo	Positivo
Sertralina	100.000	Negativo	Positivo
Sufentanil citrato	50.000	Negativo	Positivo
Tapentadolo	100.000	Negativo	Positivo
Temazepam	100.000	Negativo	Positivo
Teofillina	100.000	Negativo	Positivo
Tioridazina	100.000	Negativo	Positivo
Trazodone	100.000	Negativo	Positivo
Triazolam	100.000	Negativo	Positivo
Trifluorometilfenilpiperazina	100.000	Negativo	Positivo
Trimipramina	100.000	Negativo	Positivo
Venlafaxina	100.000	Negativo	Positivo
Verapamil	100.000	Negativo	Positivo
Zolpidem tartrato	100.000	Negativo	Positivo

Composti strutturalmente non correlati – cutoff di 300 ng/mL

Concentrazioni elevate dei seguenti composti strutturalmente non correlati sono state aggiunte all'urina addizionata con EDDP (± 25% della concentrazione cutoff di 300 ng/mL) e sono state analizzate con il dosaggio ARK EDDP Assay sia nella modalità qualitativa che in quella semiquantitativa. Le sostanze elencate alle concentrazioni seguenti non hanno prodotto un risultato falso relativamente al cutoff pari a 300 ng/mL.

Composto	Concentrazione analizzata (ng/mL)	Livello di EDDP addizionato	
		225 ng/mL (-25% cutoff)	375 ng/mL (+25% cutoff)
4-bromo-2,5-dimetossifenetilamina	100.000	Negativo	Positivo
Acetaminofene	500.000	Negativo	Positivo
Acido acetilsalicilico	500.000	Negativo	Positivo
6-Acetilcodeina	100.000	Negativo	Positivo
6-Acetilmorfina	100.000	Negativo	Positivo
Alprazolam	100.000	Negativo	Positivo
7-Aminoclonazepam	100.000	Negativo	Positivo
7-Aminoflunitrazepam	100.000	Negativo	Positivo
7-Aminonitrazepam	100.000	Negativo	Positivo
Amitriptilina	100.000	Negativo	Positivo
Amobarbital	100.000	Negativo	Positivo
S-(+)-Amfetamina	100.000	Negativo	Positivo
Benzilpiperazina	100.000	Negativo	Positivo
Bromazepam	100.000	Negativo	Positivo
Buprenorfina	100.000	Negativo	Positivo
Bupropione	100.000	Negativo	Positivo
Butabarbital	100.000	Negativo	Positivo
Butalbital	100.000	Negativo	Positivo
Caffeina	500.000	Negativo	Positivo
Cannabidiolo	100.000	Negativo	Positivo
Cannabinolo	100.000	Negativo	Positivo
Carbamazepina	100.000	Negativo	Positivo
Carisoprodol	100.000	Negativo	Positivo
Clordiazepossido	100.000	Negativo	Positivo
Cis-Tramadolo	100.000	Negativo	Positivo
Clobazam	100.000	Negativo	Positivo
Clomipramina	100.000	Negativo	Positivo
Clonazepam	100.000	Negativo	Positivo
Clozapina	100.000	Negativo	Positivo
Codeina	100.000	Negativo	Positivo
Cotinina	100.000	Negativo	Positivo
Ciclobenzaprina	100.000	Negativo	Positivo
Deidronorketamina	100.000	Negativo	Positivo
Demoxepam	100.000	Negativo	Positivo
Desipramina	100.000	Negativo	Positivo
Desalkilflurazepam	100.000	Negativo	Positivo
Destrometorfano	100.000	Negativo	Positivo
Diazepam	100.000	Negativo	Positivo
Digossina	100.000	Negativo	Positivo

Composto	Concentrazione analizzata (ng/mL)	Livello di EDDP addizionato	
		225 ng/mL (-25% cutoff)	375 ng/mL (+25% cutoff)
Diidrocodeina	100.000	Negativo	Positivo
Δ9 THC	100.000	Negativo	Positivo
Doxepina	100.000	Negativo	Positivo
1R,2S (-) Efedrina	100.000	Negativo	Positivo
1S,2R (+) Efedrina	100.000	Negativo	Positivo
Etil-β-D-glucuronide	100.000	Negativo	Positivo
Etilmorfina	100.000	Negativo	Positivo
(S-)-Fenfluramina	100.000	Negativo	Positivo
(R+)-Fenfluramina	100.000	Negativo	Positivo
Fentanil	100.000	Negativo	Positivo
Flunitrazepam	100.000	Negativo	Positivo
Fluoxetina	100.000	Negativo	Positivo
Flurazepam	100.000	Negativo	Positivo
Aloperidolo	100.000	Negativo	Positivo
Eroina	100.000	Negativo	Positivo
Esobarbital	100.000	Negativo	Positivo
Idrocodone	100.000	Negativo	Positivo
Idromorfone	100.000	Negativo	Positivo
11-idrossi-Δ9 THC	100.000	Negativo	Positivo
Ibuprofene	500.000	Negativo	Positivo
Imipramina	100.000	Negativo	Positivo
Ketamina	100.000	Negativo	Positivo
Lamotrigina	100.000	Negativo	Positivo
Levorfanolo tartrato	100.000	Negativo	Positivo
Lidocaina	100.000	Negativo	Positivo
Lorazepam	100.000	Negativo	Positivo
Lorazepam glucuronide	50.000	Negativo	Positivo
Lormetazepam	100.000	Negativo	Positivo
LSD	100.000	Negativo	Positivo
Maprotilina	100.000	Negativo	Positivo
(+)-MDA	100.000	Negativo	Positivo
MDEA	100.000	Negativo	Positivo
MDMA	100.000	Negativo	Positivo
Meperidina	100.000	Negativo	Positivo
Meprobamato	100.000	Negativo	Positivo
S(+)-Metamfetamina	100.000	Negativo	Positivo
Metaqualone	100.000	Negativo	Positivo
Metoxetamina	100.000	Negativo	Positivo
Metilone	100.000	Negativo	Positivo
Midazolam	100.000	Negativo	Positivo
Morfina	100.000	Negativo	Positivo
Morfina-3β-D-glucuronide	100.000	Negativo	Positivo
Morfina-6β-D-glucuronide	50.000	Negativo	Positivo
N-desmetiltapentadolo	100.000	Negativo	Positivo
Nalorfina	100.000	Negativo	Positivo
Naloxone	100.000	Negativo	Positivo
Naltrexone	100.000	Negativo	Positivo

Composto	Concentrazione analizzata (ng/mL)	Livello di EDDP addizionato	
		225 ng/mL (-25% cutoff)	375 ng/mL (+25% cutoff)
Naproxene	100.000	Negativo	Positivo
Nitrazepam	100.000	Negativo	Positivo
11-nor-9-carbossi-Δ9-THC	100.000	Negativo	Positivo
Norbuprenorfina	50.000	Negativo	Positivo
Norcodeina	100.000	Negativo	Positivo
Nordiazepam	100.000	Negativo	Positivo
Norketamina	100.000	Negativo	Positivo
Normorfina	100.000	Negativo	Positivo
Norpropossifene	75.000	Negativo	Positivo
Norpseudoefedrina	100.000	Negativo	Positivo
Nortriptilina	100.000	Negativo	Positivo
Olanzapina	100.000	Negativo	Positivo
Oxazepam	100.000	Negativo	Positivo
Ossicodone	100.000	Negativo	Positivo
Ossimorfone	100.000	Negativo	Positivo
PCP	50.000	Negativo	Positivo
Pentazocina	100.000	Negativo	Positivo
Pentobarbital	100.000	Negativo	Positivo
Fenobarbital	100.000	Negativo	Positivo
Fentermina	100.000	Negativo	Positivo
Fenilefrina	100.000	Negativo	Positivo
Fenilpropanolamina	100.000	Negativo	Positivo
Fenitoina	100.000	Negativo	Positivo
PMA	100.000	Negativo	Positivo
Prazepam	100.000	Negativo	Positivo
Propossifene	100.000	Negativo	Positivo
Propranololo	100.000	Negativo	Positivo
Protriptilina	100.000	Negativo	Positivo
R,R (+)-Pseudoefedrina	100.000	Negativo	Positivo
S,S (-)-Pseudoefedrina	100.000	Negativo	Positivo
Ranitidina	100.000	Negativo	Positivo
Acido ritalinico	100,000	Negativo	Positivo
Acido salicilico	100.000	Negativo	Positivo
Secobarbitale	100.000	Negativo	Positivo
Sertralina	100.000	Negativo	Positivo
Sufentanil citrato	50.000	Negativo	Positivo
Tapentadolo	100.000	Negativo	Positivo
Temazepam	100.000	Negativo	Positivo
Teofillina	100.000	Negativo	Positivo
Tioridazina	100.000	Negativo	Positivo
Trazodone	100.000	Negativo	Positivo
Triazolam	100.000	Negativo	Positivo
Trifluorometilfenilpiperazina	100.000	Negativo	Positivo
Trimipramina	100.000	Negativo	Positivo
Venlafaxina	100.000	Negativo	Positivo
Verapamil	100,000	Negativo	Positivo
Zolpidem tartrato	100.000	Negativo	Positivo

Sostanze endogene

Concentrazioni elevate delle seguenti sostanze endogene sono state aggiunte all'urina addizionata con EDDP a ± 25% delle concentrazioni di cutoff (75 ng/mL e 125 ng/mL per il cutoff di 100 ng/mL, 225 ng/mL e 375 ng/mL per il cutoff di 300 ng/mL). Non è stata osservata alcuna interferenza all'analisi con il dosaggio ARK EDDP Assay sia nella modalità qualitativa che in quella semiquantitativa.

Composto	**Concentrazione analizzata**	**Livello di EDDP addizionato**	
		-25% cutoff	**+25% cutoff**
Acetone	1000 mg/dL	Negativo	Positivo
Acido ascorbico	1500 mg/dL	Negativo	Positivo
Bilirubina - coniugata	2 mg/dL	Negativo	Positivo
Bilirubina - non coniugata	2 mg/dL	Negativo	Positivo
Acido borico	1% p/v	Negativo	Positivo
Creatinina	500 mg/dL	Negativo	Positivo
Etanolo	1000 mg/dL	Negativo	Positivo
Galattosio	10 mg/dL	Negativo	Positivo
Gammaglobuline	500 mg/dL	Negativo	Positivo
Glucosio	2000 mg/dL	Negativo	Positivo
Emoglobina	300 mg/dL	Negativo	Positivo
Albumina umana	500 mg/dL	Negativo	Positivo
Acido ossalico	100 mg/dL	Negativo	Positivo
Riboflavina	7,5 mg/dL	Negativo	Positivo
Sodio azoturo	1% p/v	Negativo	Positivo
Cloruro di sodio	6000 mg/dL	Negativo	Positivo
Fluoruro di sodio	1% p/v	Negativo	Positivo
Urea	6000 mg/dL	Negativo	Positivo

Gravità specifica e pH

Campioni di urina con valori di gravità specifica compresi tra 1,002 e 1,030 e valori pH da 3,0 a 11,0 sono stati analizzati in presenza dei due livelli di EDDP a ± 25% delle concentrazioni di cutoff (75 ng/mL e 125 ng/mL per il cutoff di 100 ng/mL, 225 ng/mL e 375 ng/mL per il cutoff di 300 ng/mL). Non è stata osservata alcuna interferenza all'analisi con il dosaggio ARK EDDP Assay sia nella modalità qualitativa che in quella semiquantitativa.

Confronto dei metodi

Un totale di centonove (109) campioni clinici di urina umana non modificati non identificabili singolarmente sono stati analizzati per individuare l'EDDP ai due livelli di cutoff con il dosaggio ARK EDDP Assay sia nella modalità qualitativa che in quella semiquantitativa e i risultati sono stati confrontati con GC/MS. Il metodo di conferma GC/MS è stato eseguito da un laboratorio di riferimento autorizzato.

I risultati sono riassunti nelle tabelle sottostanti.

Confronto dei metodi – cutoff di 100 ng/mL

Risultato immunodosaggio ARK	Basso negativo (inferiore a -50% cutoff) (< 50 ng/mL con GC/MS)	Prossimo al cutoff negativo (tra -50% e il cutoff) (50 – 99 ng/mL con GC/MS)	Prossimo al cutoff positivo (tra il cutoff e +50%) (100 – 150 ng/mL con GC/MS)	Alto positivo (superiore a +50% cutoff) (> 150 ng/mL con GC/MS)
Negativo	40	5	0	0
Positivo	0	0	4	60

Confronto dei metodi – cutoff di 300 ng/mL

Risultato immunodosaggio ARK	Basso negativo (inferiore a -50% cutoff) (< 150 ng/mL con GC/MS)	Prossimo al cutoff negativo (tra -50% e il cutoff) (150 – 299 ng/mL con GC/MS)	Prossimo al cutoff positivo (tra il cutoff e +50%) (300 – 450 ng/mL con GC/MS)	Alto positivo (superiore a +50% cutoff) (> 450 ng/mL con GC/MS)
Negativo	49	4	0	0
Positivo	0	1*	3	52

*Risultato discordante

ID campione	Risultato immunodosaggio ARK	EDDP (ng/mL con GC/MS)
51	Positivo	294

12 Bibliografia

1. Foglietto illustrativo. 2018. DOLOPHINE®. West-Ward Pharmaceuticals Corp. (Eatontown, NJ).
2. Drug Enforcement Administration (DEA). Office of Diversion Control. Drug & Chemical Evaluation Section. 2014. Methadone.
3. Alburges, M.E. et al. 1996. Determination of Methadone and its *N*-Demethylation Metabolites in Biological Specimens by GC-PICI-MS. *Journal of Analytical Toxicology* **20**:362-368.
4. Ferrari, A. et al. 2004. Methadone – metabolism, pharmacokinetics and interactions. *Pharmacological Research* **50**:551-559.

5. Gerber, J.G. et al. 2004. Stereoselective Metabolism of Methadone N-Demethylation by Cytochrome P4502B6 and 2C19. *Chirality* **16**:36-44.
6. Preston, K.L. et al. 2003. Methadone and Metabolite Urine Concentrations in Patients Maintained on Methadone. *Journal of Analytical Toxicology* **27**:332-341.
7. Department of Health and Human Services (DHHS), Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA). Mandatory Guidelines for Federal Workplace Drug Testing Programs. Federal Register / Vol. 69, No. 71 / Tuesday, April 13, 2004 (Effective Date: November 1, 2004) / Notices.
8. Gonzales, E. et al. 2013. Stability of pain-related medications, metabolites, and illicit substances in urine. *Clinica Chimica Acta* **416**:80-85.

13 Marchi commerciali

ARK™ è un marchio commerciale di ARK Diagnostics, Inc.
Altri marchi o nomi di prodotti sono marchi commerciali dei rispettivi proprietari.

ARK Diagnostics, Inc.
Fremont, CA 94538 USA

Revisione August 2026
1600-0870-00IT Rev 06