

ARK™ Fentanyl II Assay

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

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



Emergo Europe
 Prinsessegracht 20
 2514 AP The Hague
 The Netherlands

Legenda dei simboli utilizzati

| | | | |
|---|---|--|---|
|  | Codice del lotto |  YYYY-MM-DD | Utilizzare entro/Data di scadenza |
|  | Numero di catalogo |  | Fabbricante |
|  | Mandatario |  | Marchio CE |
|  | Consultare le istruzioni per l'uso |   | Reagente 1/Reagente 2 |
|  | Limiti di temperatura |  | Dispositivo medico-diagnostico <i>in vitro</i> |
| Rx Only | Uso consentito esclusivamente su prescrizione | | |

© 2020, ARK Diagnostics, Inc.

Reagent Kit  5069-0001-00

Reagent Kit  5069-0001-01

Reagent Kit  5069-0001-02

1 Denominazione

ARK™ Fentanyl II Assay

2 Finalità d'uso

ARK Fentanyl II Assay è un immunodosaggio previsto per la rilevazione qualitativa di fentanil in campioni di urina umana a una concentrazione di cutoff di 1,0 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.

Il dosaggio ARK Fentanyl II 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 fentanil [*N*-(1-(2-feniletil)-4-piperidinil)-*N*-fenilpropanamide] è un analgesico narcotico oppioide sintetico simile alla morfina.¹ Il fentanil è da 50 a 100 volte più potente della morfina. Viene prescritto ai pazienti con dolore cronico e viene usato per gestire il dolore post-chirurgico o per il trattamento del dolore episodico intenso (*breakthrough pain*) nei pazienti oncologici.² Il fentanil viene prescritto in varie forme: mediante iniezione (endovenosa o intramuscolare), come cerotto transdermico³ e per via orale (pastiglia transmucosale o film). Il fentanil come sistema transdermico può essere utilizzato come sostanza d'abuso in modo analogo ad altri agonisti oppioidi, legali o illegali. Tutti i pazienti che ricevono oppioidi devono essere sottoposti a monitoraggio di routine per segni di uso improprio, abuso e dipendenza.

Il fentanil è caratterizzato da elevata potenza e breve durata d'azione e viene utilizzato come sostanza d'abuso per i suoi effetti di intensa euforia. In ragione della sua potenza, è molto pericoloso se utilizzato illegalmente in sostituzione di altri oppioidi e il sovradosaggio può causare ipoventilazione e morte.^{4,5} È una sostanza inserita nell'elenco di sostanze controllate (Schedule II) ai sensi della relativa legge degli Stati Uniti (U.S. Controlled Substances Act).

Il dosaggio ARK Fentanyl II Assay rileva il fentanil nell'urina umana. Il test non distingue tra sostanze d'abuso e l'uso del fentanil secondo le prescrizioni. Non esistono livelli uniformemente riconosciuti di fentanil nell'urina.

Il metabolismo primario del fentanil conduce all'escrezione urinaria tempo dipendente del fentanil e del norfentanil.⁶⁻⁸ L'emivita del fentanil è di 3-12 ore. Il fentanil è interamente metabolizzato per *n*-dealchilazione e idrossilazione. Oltre il 90% della dose viene eliminato sotto forma dei metaboliti norfentanil e idrossilati. Meno del 7% della dose viene eliminato in forma immodificata nell'urina.

4 Principi del metodo

ARK Fentanyl II Assay è un immunodosaggio enzimatico omogeneo utilizzato per l'analisi di una specifica sostanza nell'urina umana. Il dosaggio è basato sulla competizione tra il fentanil presente nel campione e il fentanil 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 fentanil nel campione, l'attività enzimatica aumenta ed è direttamente correlata alla concentrazione di fentanil. 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 |
|--------------|---|-----------------|
| 5069-0001-00 | ARK Fentanyl II Assay Reagente R1 – Anticorpo/Substrato Anticorpi monoclonali di coniglio anti-fentanil, glucosio-6-fosfato, nicotinamide adenina dinucleotide, sieroalbumina bovina, sodio azoturo e stabilizzanti | 1 x 28 mL |
| | Reagente R2 – Enzima Derivato del fentanil marcato con glucosio-6-fosfato deidrogenasi ricombinante (rG6PDH), sieroalbumina bovina, tampone, sodio azoturo e stabilizzanti | 1 x 28 mL |

| REF | Descrizione del prodotto | Quantità/Volume |
|--------------|---|-----------------|
| 5069-0001-01 | ARK Fentanyl II Assay Reagente R1 – Anticorpo/Substrato Anticorpi monoclonali di coniglio anti-fentanil, glucosio-6-fosfato, nicotinamide adenina dinucleotide, sieroalbumina bovina, sodio azoturo e stabilizzanti | 1 x 115 mL |
| | Reagente R2 – Enzima Derivato del fentanil marcato con glucosio-6-fosfato deidrogenasi ricombinante (rG6PDH), sieroalbumina bovina, tampone, sodio azoturo e stabilizzanti | 1 x 115 mL |

| REF | Descrizione del prodotto | Quantità/Volume |
|--------------|---|-----------------|
| 5069-0001-02 | ARK Fentanyl II Assay Reagente R1 – Anticorpo/Substrato Anticorpi monoclonali di coniglio anti-fentanil, glucosio-6-fosfato, nicotinamide adenina dinucleotide, sieroalbumina bovina, sodio azoturo e stabilizzanti | 1 x 500 mL |
| | Reagente R2 – Enzima Derivato del fentanil marcato con glucosio-6-fosfato deidrogenasi ricombinante (rG6PDH), sieroalbumina bovina, tampone, sodio azoturo e stabilizzanti | 1 x 500 mL |

Manipolazione e conservazione dei reagenti

I reagenti ARK Fentanyl II 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 Fentanyl II 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

- 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 fino a 6 mesi prima dell'analisi.^{9,10,11,12}
- Per assicurare l'integrità del campione, non provocare la formazione di schiuma ed evitare cicli ripetuti di congelamento/scongelo.
- I campioni congelati vanno scongelati e miscelati accuratamente prima dell'analisi.
- Centrifugare i campioni molto torbidi o contenenti sostanze particolate visibili prima dell'analisi.

- L'intervallo pH consigliato per i campioni di urina va da 4,0 a 11,0¹³.
- 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 Fentanyl II Assay – **REF** 5069-0001-00, 5069-0001-01 o 5069-0001-02

Materiali necessari – forniti a parte

ARK Fentanyl Calibrator A (Negative) – **REF** 5031-0002-01

ARK Fentanyl Calibrator B (Cutoff) – **REF** 5031-0002-02

Quality Controls – ARK Fentanyl Control – **REF** 5031-0003-00

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**. Per la manutenzione giornaliera fare riferimento al manuale d'impiego specifico dello strumento. Per la programmazione del dosaggio di fentanil consultare la scheda tecnica specifica dell'analizzatore o contattare il Servizio clienti.

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 1,0 ng/mL come calibratore di cutoff per differenziare i campioni negativi da quelli positivi. Analizzare i controlli basso e alto rispettivamente come controllo negativo e positivo. Riportare i risultati analitici inferiori al valore (mA/min) del calibratore di cutoff come negativi. Riportare i risultati pari o superiori al valore (mA/min) del calibratore di cutoff come positivi.

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

Controllo di qualità (CQ) e calibrazione

Spetta ai laboratori stabilire le procedure CQ per il dosaggio ARK Fentanyl II 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 Fentanyl Control è previsto per il controllo di qualità del dosaggio ARK Fentanyl II Assay.

Il controllo basso deve essere negativo e il controllo alto deve essere positivo rispetto al calibratore di cutoff pari a 1,0 ng/mL.

9 Risultati e valori previsti

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

Analisi qualitativa - Risultati negativi

Un campione con un valore (mA/min) inferiore al valore (mA/min) del calibratore ARK Fentanyl Calibrator B Cutoff viene interpretato come negativo; il campione non contiene fentanil o le concentrazioni di fentanil presenti nel campione sono inferiori al livello di cutoff per questo dosaggio.

Analisi qualitativa - Risultati positivi

Un campione con un valore (mA/min) pari o superiore al valore (mA/min) del calibratore ARK Fentanyl Calibrator B Cutoff viene interpretato come positivo ad indicare la presenza di fentanil.

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 Fentanyl II 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 Fentanyl II Assay indica soltanto la presenza di fentanil e non è necessariamente correlato con l'entità degli effetti fisiologici e psicologici.
- **Non utilizzare acido borico come conservante.**
- 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 Fentanyl II Assay.

Precisione

Campioni di urina umana negativi, privi di fentanil, sono stati addizionati con il fentanil (0,00 - 2,00 ng/mL). Ciascun livello è stato analizzato in quadruplicato due volte al giorno per 20 giorni (n = 160). I risultati sono riassunti nella tabella sottostante.

| Urina umana (ng/mL) | Cutoff % relativo | N. di risultati | Risultati |
|---------------------|-------------------|-----------------|-----------------------------|
| 0,00 | -100 | 160 | 160 negativi |
| 0,25 | -75 | 160 | 160 negativi |
| 0,50 | -50 | 160 | 160 negativi |
| 0,75 | -25 | 160 | 160 negativi |
| 1,00 | Cutoff | 160 | 84 negativi; 76 positivi |
| 1,25 | +25 | 160 | 160 positivi |
| 1,50 | +50 | 160 | 160 positivi |
| 1,75 | +75 | 160 | 160 positivi |
| 2,00 | +100 | 160 | 160 positivi |

Specificità analitica

Tutte le sostanze analizzate sono state aggiunte ai campioni di urina umana negativi, privi di fentanil.

La reattività crociata dei seguenti metaboliti e analoghi strutturali del fentanil è stata valutata aggiungendo questi composti a urina umana negativa priva di fentanil ed è stata analizzata in base alla relazione dose-risposta per determinare l'equivalenza approssimativa al cutoff di 1,0 ng/mL di fentanil. Queste concentrazioni sono state utilizzate per determinare la percentuale di reattività crociata secondo la formula:

Reattività crociata (%) = (concentrazione di cutoff / concentrazione approssimativamente equivalente al cutoff di 1,0 ng/mL) x 100

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

Reattività crociata

Per il metabolita principale, il norfentanil, la concentrazione minima in grado di produrre un risultato positivo è indicata di seguito.

Norfentanil (metabolita principale)

| Composto | Concentrazione approssimativamente equivalente al cutoff (ng/mL) | Reattività crociata (%) |
|-------------|--|-------------------------|
| Norfentanil | 15 | 7 |

Altri metaboliti e analoghi strutturali del fentanil

| Composto | Concentrazione approssimativamente equivalente al cutoff (ng/mL) | Reattività crociata percentuale (%) |
|--------------------------------------|--|-------------------------------------|
| Acetil fentanil | 1,1 | 90,91 |
| Isobutirril fentanil | 1,1 | 90,91 |
| ω -1-Idrossifentanil | 1,2 | 83,33 |
| Acrilfentanil | 1,3 | 76,92 |
| Butirril fentanil | 1,4 | 71,43 |
| Furanilfentanil | 1,5 | 66,67 |
| Para-fluorofentanil | 1,5 | 66,67 |
| Ocfentanil | 1,6 | 62,50 |
| 4-fluoro-isobutirril fentanil | 1,9 | 52,63 |
| Para-fluorobutirril fentanil (p-FBF) | 1,9 | 52,63 |
| Valerilfentanil | 2,3 | 43,48 |
| β -idrossifentanil | 9,5 | 10,53 |
| Acetil norfentanil | 12,1 | 8,26 |
| (\pm) β -idrossiofentanil | 32,7 | 3,06 |
| (\pm)-3-cis-metilfentanil | 144,1 | 0,69 |
| Carfentanil | 448,2 | 0,22 |
| Despropionil fentanil (4-ANPP) | 471,8 | 0,21 |
| Sufentanil | 2.362 | 0,04 |
| Norcarfentanil | 2.418 | 0,04 |
| Remifentanil | >10.000 | <0,01 |
| Alfentanil | >100.000 | <0,001 |

I seguenti oppioidi, composti strutturalmente simili, e gli analoghi funzionali sono risultati negativi alle concentrazioni analizzate con il dosaggio ARK Fentanyl II Assay.

| Composto | Concentrazione analizzata (μ g/mL) | Composto | Concentrazione analizzata (μ g/mL) |
|--------------------------|---|-----------------|---|
| 6-acetilmorfina | 100 | Naltrexone | 100 |
| Buprenorfina | 100 | Norbuprenorfina | 100 |
| Buprenorfina glucuronide | 100 | Norcodeina | 100 |
| Codeina | 100 | Normeperidina | 100 |
| Destrometorfano | 100 | Normorfina | 100 |
| Diidrocodone | 100 | Norossicodone | 100 |
| EDDP | 100 | Ossicodone | 100 |
| EMDP | 100 | Ossimorfone | 100 |

| Composto | Concentrazione analizzata (µg/mL) | Composto | Concentrazione analizzata (µg/mL) |
|--------------------------------|-----------------------------------|----------------------|-----------------------------------|
| Eroina | 100 | Pentazocina (Talwin) | 100 |
| Idrocodone | 100 | Pipamperone | 90 |
| Idromorfone | 100 | Chinina | 100 |
| 9-idrossi-risperidone | 100 | Chinidina | 100 |
| Labetalolo | 100 | Risperidone | 100 |
| Levorfanolo | 100 | Tapentadolo | 100 |
| m-clorofenilpiperazina (m-CPP) | 100 | Tioridazina | 100 |
| Meperidina | 100 | Tilidina | 100 |
| Metadone | 100 | Tramadolo | 100 |
| Morfina | 100 | Tramadolo-O-Desmetil | 100 |
| Morfina-3-glucuronide | 100 | Tramadolo-N-Desmetil | 100 |
| Naloxone | 100 | Trazodone | 100 |

Interferenza – Composti strutturalmente non correlati

Concentrazioni elevate dei seguenti composti strutturalmente non correlati sono state aggiunte all'urina addizionata col fentanil ($\pm 50\%$ della concentrazione di cutoff). Le sostanze elencate di seguito non hanno prodotto un risultato falso relativamente al cutoff.

| Composto | Concentrazione analizzata (µg/mL) | 0,5 ng/mL (-50% cutoff) | 1,5 ng/mL (+50% cutoff) |
|------------------------|-----------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Acetaminofene | 500 | Negativo | Positivo |
| Acido acetilsalicilico | 1000 | Negativo | Positivo |
| Albuterolo | 100 | Negativo | Positivo |
| Amitriptilina | 100 | Negativo | Positivo |
| Amobarbital | 100 | Negativo | Positivo |
| Amfetamina | 100 | Negativo | Positivo |
| Benzoilecgonina | 100 | Negativo | Positivo |
| Bupropione | 100 | Negativo | Positivo |
| Caffeina | 100 | Negativo | Positivo |
| Carbamazepina | 100 | Negativo | Positivo |
| Clorpromazina | 100 | Negativo | Positivo |
| Clomipramina | 100 | Negativo | Positivo |
| Ciclobenzaprina | 100 | Negativo | Positivo |
| Desipramina | 100 | Negativo | Positivo |
| Doxepina | 100 | Negativo | Positivo |
| Ecgonina | 100 | Negativo | Positivo |
| Efedrina | 100 | Negativo | Positivo |
| Fluoxetina | 100 | Negativo | Positivo |

| Composto | Concentrazione analizzata (µg/mL) | 0,5 ng/mL (-50% cutoff) | 1,5 ng/mL (+50% cutoff) |
|-----------------|-----------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Flufenazina | 100 | Negativo | Positivo |
| Ibuprofene | 500 | Negativo | Positivo |
| Imipramina | 100 | Negativo | Positivo |
| Ketamina | 100 | Negativo | Positivo |
| Lidocaina | 100 | Negativo | Positivo |
| Maprotilina | 100 | Negativo | Positivo |
| Metapirilene | 100 | Negativo | Positivo |
| Metaqualone | 100 | Negativo | Positivo |
| Metronidazolo | 300 | Negativo | Positivo |
| Nicotina | 100 | Negativo | Positivo |
| Norketamina | 100 | Negativo | Positivo |
| Nortriptilina | 60 | Negativo | Positivo |
| Oxazepam | 100 | Negativo | Positivo |
| Fenciclidina | 100 | Negativo | Positivo |
| Fenobarbital | 100 | Negativo | Positivo |
| Propossifene | 100 | Negativo | Positivo |
| Ranitidina | 100 | Negativo | Positivo |
| Secobarbitale | 100 | Negativo | Positivo |
| Acido valproico | 250 | Negativo | Positivo |
| Venlafaxina | 100 | Negativo | Positivo |

Interferenza – Sostanze endogene

Concentrazioni elevate delle seguenti sostanze endogene sono state aggiunte all'urina addizionata col fentanil (\pm 50% della concentrazione di cutoff). Non è stata osservata alcuna interferenza all'analisi con il dosaggio ARK Fentanyl II Assay.

| Composto | Concentrazione analizzata (mg/dL) | 0,5 ng/mL (-50% cutoff) | 1,5 ng/mL (+50% cutoff) |
|-----------------|-----------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Acetone | 1000 | Negativo | Positivo |
| Acido ascorbico | 560 | Negativo | Positivo |
| Bilirubina | 2 | Negativo | Positivo |
| Creatinina | 500 | Negativo | Positivo |
| Etanolo | 1000 | Negativo | Positivo |
| Galattosio | 10 | Negativo | Positivo |
| Gammaglobuline | 500 | Negativo | Positivo |
| Glucosio | 3000 | Negativo | Positivo |
| Emoglobina | 500 | Negativo | Positivo |
| Albumina umana | 500 | Negativo | Positivo |

| Composto | Concentrazione analizzata (mg/dL) | 0,5 ng/mL (-50% cutoff) | 1,5 ng/mL (+50% cutoff) |
|------------------|-----------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Acido ossalico | 100 | Negativo | Positivo |
| Riboflavina | 7,5 | Negativo | Positivo |
| Cloruro di sodio | 4000 | Negativo | Positivo |
| Urea | 2000 | Negativo | Positivo |

Interferenza – acido borico

L'un per cento (1%) p/v di acido borico è stato aggiunto all'urina addizionata col fentanil ($\pm 50\%$ della concentrazione di cutoff). I risultati sono riportati nella tabella sottostante.

| Composto | Concentrazione analizzata | 0,5 ng/mL (-50% cutoff) | 1,5 ng/mL (+50% cutoff) |
|--------------|---------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Acido borico | 1% p/v | Negativo | Negativo |

Interferenza – Gravità specifica e pH

I campioni di urina con valori di gravità specifici 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 fentanil a $\pm 50\%$ della concentrazione di cutoff. Non è stata osservata alcuna interferenza all'analisi con il dosaggio ARK Fentanyl II Assay.

Confronto dei metodi

Un totale di centoquarantasette (147) campioni clinici di urina immo­dificati non identificabili singolarmente sono stati analizzati per individuare il fentanil con il dosaggio ARK Fentanyl II Assay e mediante LC-MS/MS. Il metodo di conferma LC-MS/MS è stato eseguito da un laboratorio di riferimento autorizzato utilizzando un valore di cutoff per il fentanil di 0,2 ng/mL.

I campioni sono stati analizzati in singolo con il dosaggio ARK Fentanyl II Assay su un analizzatore Beckman Coulter AU680 e i risultati sono stati confrontati con quelli ottenuti mediante LC-MS/MS. In ogni seduta analitica sono stati analizzati gruppi fino a 31 campioni. Ciascuna seduta analitica è stata verificata analizzando i controlli ARK Fentanyl a due livelli (0,5 ng/mL e 1,5 ng/mL) come campioni di controllo qualità.

I risultati sono riassunti di seguito:

| Risultato immunodosaggio ARK | Basso negativo (inferiore a -50% cutoff) ($< 0,5$ ng/mL con LC-MS/MS) | Prossimo al cutoff negativo (tra -50% e il cutoff) ($0,5 - 0,9$ ng/mL con LC-MS/MS) | Prossimo al cutoff positivo (tra il cutoff e +50%) ($1,0 - 1,5$ ng/mL con LC-MS/MS) | Alto positivo (superiore a +50% cutoff) ($< 1,5$ ng/mL con LC-MS/MS) |
|-------------------------------------|--|---|---|---|
| Positivo | 1* | 21 | 11 | 62 |
| Negativo | 50 | 2 | 0 | 0 |

Risultati discordanti

*Il norfentanil è stato rilevato in questo campione discordante (ID campione n. 052) e ha contribuito al risultato positivo ottenuto con il dosaggio ARK Fentanyl II Assay per questo campione.

| ID campione | Risultato immunodosaggio ARK | Fentanil (ng/mL con LC-MS/MS) | Norfentanil (ng/mL con LC-MS/MS) |
|--------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|---|
| 052* | Positivo | 0,4 | 7,6 |
| 065 | Positivo | 0,5 | 5,2 |
| 058 | Positivo | 0,5 | 7,9 |
| 069 | Positivo | 0,5 | 31,2 |
| 060 | Positivo | 0,5 | 425,4 |
| 056 | Positivo | 0,6 | 3,7 |
| 072 | Positivo | 0,6 | 13,8 |
| 062 | Positivo | 0,6 | 14,5 |
| 074 | Positivo | 0,6 | 14,6 |
| 055 | Positivo | 0,6 | 16,9 |
| 071 | Positivo | 0,6 | 19,0 |
| 070 | Positivo | 0,6 | 161,7 |
| 051 | Positivo | 0,7 | 2,1 |
| 066 | Positivo | 0,7 | 3,1 |
| 064 | Positivo | 0,8 | 15,9 |
| 073 | Positivo | 0,8 | 45,8 |
| 063 | Positivo | 0,9 | 2,2 |
| 061 | Positivo | 0,9 | 6,5 |
| 057 | Positivo | 0,9 | 12,3 |
| 053 | Positivo | 0,9 | 14,0 |
| 059 | Positivo | 0,9 | 62,6 |
| 054 | Positivo | 0,9 | 63,4 |

12 Bibliografia

1. NIDA, NIH, DHHS. 2016. Fentanyl. Drug Facts. www.drugabuse.gov.
2. Mystakidou, K. et al. 2005. Oral mucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough pain in cancer patients: An overview of its pharmacological and clinical characteristics. *J Opioid Manag.* 1:36-40.
3. Foglietto illustrativo. 2016. DURAGESIC® (Fentanyl Transdermal System). Janssen Pharmaceuticals, Inc. (Titusville, NJ).

4. Martin, T. L. et al. 2006. Fentanyl-related deaths in Ontario, Canada: Toxicological findings and circumstances of death in 112 cases (2002-2004). *J Anal Toxicol.* **30**:603-610.
5. Coopman, V. et al. 2006. LC-MS/MS analysis of fentanyl and norfentanyl in a fatality due to application of multiple Durogesic[®] transdermal therapeutic systems. *Forensic Sci Int.* **169**:223-227.
6. Goromaru, T. et al. 1984. Identification and quantitative determination of fentanyl metabolites in patients by gas chromatography-mass spectrometry. *Anesthesiology* **61**:73-77.
7. Hammargren, W. R. and Henderson, G. L. 1988. Analyzing normetabolites of fentanyl by gas chromatography/electron capture detection. *J Anal Toxicol.* **12**:183-191.
8. Silverstein, J. H. et al. 1993. An analysis of the duration of fentanyl and its metabolites in urine and saliva. *Anesth Analg.* **76**:618-621.
9. Department of Health and Human Services (DHHS), Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Mandatory Guidelines for Federal Workplace Drug Testing Programs. Federal Register / Vol. 69, No. 71 / Tuesday, April 13, 2004 (Effective Date: November 1, 2004) / Notices.
10. Gonzales, E. et al. 2013. Stability of pain-related medications, metabolites, and illicit substances in urine. *Clinica Chimica Acta* **416**:80-85.
11. Makowski, G.S. et al. 1995. An Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Urinary Screening of Fentanyl Citrate Abuse. *Annals of Clinical and Laboratory Science* **25(2)**:169-178.
12. Huynh, N.H. et al. 2005. Determination of fentanyl in human plasma and fentanyl and norfentanyl in human urine using LC-MS/MS. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **37**:1095-1100.
13. Department of Health and Human Services (DHHS), Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Mandatory Guidelines for Federal Workplace Drug Testing Programs. Federal Register / Vol. 82, No. 13 / Monday, January 23, 2017 (Effective Date: October 1, 2017) / Notices.

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

Aprile 2020
1600-1032-00 Rev 02