# LZI Fentanyylientsyymi-immunomääritys

Valmistettu Beckman Coulter, Inc.:lle

REF C68809 (100/37,5 mL $R_1$/$R_2$ Kit)

2–8 °C

IVD Vain In Vitro -Diagnostiseen Käyttöön

***Lin-Zhi International, Inc.***

Vain USA:n (OUS) Ulkopuoliseen Myyntiin

## Käyttötarkoitus

LZI Fentanyylientsyymi-immunomääritys Beckman Coulter, Inc.lle on tarkoitettu norfentanyylin määrittämiseen ihmisvirtsasta kvalitatiivisilla ja semikvantitatiivisilla menetelmillä raja-arvolla 5 ng/mL, kun kalibroitu norfentanyyliin nähden. Määritys on suunniteltu käytettäväksi useilla automatisoiduilla kliinisen kemian analysaattoreilla.

**Määrityksellä saadaan vain alustava analyyttinen tulos. Varmennetun analyyttisen tuloksen saavuttamiseksi on käytettävä spesifimpää, vaihtoehtoista kemiallista menetelmää (esim. Kaasu- tai nestekromatografi ja massaspektrometri). (1, 2). Kaikkien huumeiden väärinkäyttötestien tulosten kohdalla tulee käyttää kliinistä ja ammatillista harkintaa ja arvostelukykyä erityisesti silloin, kun alustavan testin tulos on positiivinen.**

## Yhteenveto ja Testin Selitys

Fentanyyli on tärkeä opioidikipulääke, jota käytetään laajasti kirurgisissa toimenpiteissä. Se on myös valvottava aine (3). Fentanyyliä tavataan yleisimmin ihoon kiinnitettyjen laastareiden muodossa, suun limakalvon läpi liuotettavina "tikkareina", tai se voidaan annostella suonensisäisesti. Se on 50-100 kertaa vahvempaa kuin morfiini (4, 5), ja fentanyylin väärinkäytöksiä suonensisäisenä injektiona, inhalaationa, sekä suun tai nenän kautta on raportoitu (6). Fentanyyliä käytetään akuutin ja kroonisen kivun hoidossa, yleensä potilailla, jotka eivät enää reagoi suuriin annoksiin vähemmän voimakkaita opioideja, kuten morfiinia tai oksikodonia. Aineen potenssin sekä laajan saatavuuden (reseptilääkkeenä) vuoksi terveydenhuollon ammattilaiset, kivunhoitopotilaat ja virkistyskäyttäjät ovat väärinkäyttäneet Fentanyyliä (7).

Lyhyen eliminaation puoliintumisajan ja noin 90% metabolian vuoksi fentanyyliä on vaikea havaita virtsasta (8). Fentanyyli käy läpi maksan biotransformaation metaboliitteiksi hydrolyysi-, N-dealkylaatio- tai hydroksylaatioreaktioista (9). Suonensisäisestä fentanyyliannoksesta jopa 85% erittyy virtsaan 3-4 päivän aikana, 0,4-6% eliminoituu muuttumattomana fentanyylinä ja 26-55% eliminoituu norfentanyylimetaboliittina (10).

Fentanyylianalogeilla on myös korkean potenssin kipua lievittäviä vaikutuksia. Useat julkaistut raportit kuvailevat modifioitujen fentanyyliin liittyvien yhdisteiden väärinkäyttöä muuntohuumeina (11-13).

Muita äskettäin saatavilla olleita väärinkäyttöön ja voimakkaaseen päihtymiseen liittyviä fentanyylianalogeja ovat butyryylifentanyyli ja 4-fluoributyryylifentanyyli (14-18).

## Määrityksen periaate

LZI Fentanyylimääritys on homogeeninen entsyymi-immunomääritys, käyttövalmis nestemäinen reagenssi. Määritys perustuu näytteessä olevan lääkeaineen ja glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasientsyymillä (G6PDH) merkityn lääkkeaineen väliseen kilpailuun reagenssissa olevan kiinteän vasta-ainemäärän suhteen (19). Entsyymiaktiivisuus vähenee vasta-aineeseen sitoutuessa, ja näytteessä oleva lääkepitoisuus mitataan entsyymiaktiivisuuden perusteella. Aineen puuttuessa näytteestä fentanyylileimattu G6PDH-konjugaatti sitoutuu vasta-aineeseen ja entsyymiaktiivisuus estyy. Toisaalta, kun lääkettä/huumetta on läsnä näytteessä, vasta-aine sitoutuisi vapaaseen lääkeaineeseen; sitoutumaton fentanyylileimattu G6PDH osoittaa sitten maksimaalisen entsyymiaktiivisuutensa. Aktiivinen entsyymi muuntaa nikotiiniamidi-adeniinidinukleotidin (NAD) NADH:ksi, mikä johtaa absorbanssimuutokseen, joka voidaan mitata spektrofotometrisesti 340 nm:ssä.

## Toimitetut reagenssit

Vasta-aine-/substraattireagenssi ($R_1$): Sisältää hiiren monoklonaalista antihydrokodonivasta-ainetta, glukoosi-6-fosfaattia (G6P), nikotiiniamidi-adeniinidinukleotidia (NAD), stabilointiaineita ja natriumatsidia (0,09%) säilöntäaineena.

Entsyymi-huume-konjugaattireagenssi ($R_2$): Sisältää glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasia (G6PDH), joka on leimattu fentanyylillä ja puskuroitu natriumatsidilla (0,09%) säilöntäaineena.

## Kalibraattorit ja kontrollit*

**Kalibraattorit ja kontrollit myydään erikseen tai puolikvantitatiivisena sarjana, ja ne sisältävät negatiivista ihmisen virtsaa ja säilöntäaineena natriumatsidia.*

| Kvalitatiivinen kalibrointi | VIITE |
|---|---|
| LZI Norfentanyyli Kvalitatiivinen Kalibraattori<br>NFEN Raja-arvon Kalibraattori (5 ng/mL) | C68810 |

## Kalibraattorit ja Kontrollit, jatko

| Puolikvantitatiivinen kalibrointi | VIITE |
|---|---|
| LZI:n universaali negatiivinen kalibraattori | C68807 |
| LZI Norfentanyyli Semikvantitatiivinen Kalibraattorisetti<br>NFEN Matala Kalibraattori (2,5 ng/mL)<br>NFEN Raja-arvon Kalibraattori (5 ng/mL)<br>NFEN Keskitason Kalibraattori (10 ng/mL)<br>NFEN Korkea Kalibraattori (20 ng/mL) | C68811 |

| Kontrollit | VIITE |
|---|---|
| LZI Norfentanyyli Tason 1 Kontrolli<br>NFEN Taso 1 Kontrolli (3,75 ng/mL) | C68821 |
| LZI Norfentanyyli Tason 2 Kontrolli<br>NFEN Taso 2 Kontrolli (6,25 ng/mL) | C68822 |

## Muuta

| Kiila | VIITE |
|---|---|
| OSR-pullosarja, 20 x 60 ml | 63093 |
| OSR-pullosarja, 20 x 30 ml | 63094 |

## *Varotoimet ja varoitus*

- *Tämä testi on tarkoitettu vain in vitro -diagnostiseen käyttöön. Haitallista nieltynä.*
- *Reagenssi sisältää säilöntäaineena natriumatsidia, joka voi muodostaa räjähtäviä yhdisteitä metallisissa viemäriputkissa. Kun tällaisia reagensseja tai jätteitä hävitetään, on aina huuhdeltava suurilla vesimäärillä atsidin kertymisen estämiseksi. Katso Yhdysvaltain kansallisen työturvallisuus- ja työterveyslaitoksen (NIOSH) tiedote: Atsidin Räjähdysvaara (20).*
- *Älä käytä reagensseja niiden viimeisen käyttöpäivän jälkeen.*

## Reagenssien valmistelu ja säilytys

Reagenssit ovat käyttövalmiit. Reagensseja ei tarvitse valmistella. Määrityksen kaikkia aineosia tulee säilyttää jääkaapissa 2–8 ºC:n lämpötilassa, kun niitä ei käytetä.

## Näytteenotto ja -käsittely

Käytä testiin tuoreita virtsanäytteitä. Mikäli näytettä ei voida analysoida välittömästi, voidaan se säilyttää 2–8°C lämpötilassa enintään neljän viikon ajan (19) tai huoneenlämmössä enintään neljän viikon ajan (21, 22). Pidempiaikaista säilytystä varten näyte on jäädytettävä -20ºC lämpötilaan ja sulatettava ennen käyttöä. Tutkimukset ovat osoittaneet, että norfentanyylinäytteet virtsassa ovat stabiileja -20°C lämpötilassa jopa kuuden kuukauden ajan (23).

Näytteiden stabiiliusväitteet on luotu valmistajan kokeellisilla tiedoilla tai viitekirjallisuuden perusteella ja ainoastaan menetelmälomakkeessa mainittuja lämpötiloja/aikakehyksiä varten. On kunkin laboratorion vastuulla käyttää kaikkia saatavilla olevia referenssejä ja/tai omia tutkimuksiaan määrittelemään laboratorionsa erityiset stabiiliteettikriteerit. Näytteet tulee tasapainottaa huoneenlämpöisiksi (18-25 ºC) testausta varten. Näytteet, joilla on korkea sameusaste, tulee sentrifugoida ennen analyysin suorittamista.

Laimentaminen voi aiheuttaa virheellisiä tuloksia. Jos näytteen epäillään laimentuneen, ota uusi näyte ja toimita molemmat näytteet laboratorioon testausta varten.

*Käsittele kaikkia virtsanäytteitä kuin ne olisivat mahdollisesti tartuntavaarallisia.*

## Instrumentti

Tämän homogeenisen immunomäärityksen tekemiseen voidaan käyttää kliinisen kemian analysaattoreita, jotka pystyvät pitämään lämpötilan vakiona, pipetoimaan näytteen, sekoittamaan reagensseja, mittaamaan entsyymimääriä 340 nm:n aallonpituudella ja ajoittamaan reation tarkasti. Tässä pakkausselosteessa esitetyt suorituskykyominaisuudet on vahvistettu Beckman Coulter AU680-laitteella .

## Määrityksen menetelmä

Analysaattorit, joilla on edellä mainitut ominaisuudet, soveltuvat tämän homogeenisen entsyymi-immunomäärityksen suorittamiseen. Katso kullekin analysaattorille käytetyt erityiset parametrit ennen määrityksen suorittamista. Ylimääräisiä pesuvaiheita vaaditaan, katso analysaattorin spesifi parametritaulukko.

Kvalitatiivisessa analyysissä tulee käyttää 5 ng/mL raja-arvokalibraattorina. Raja-arvoksi normalisoituu 100. Positiiviset näytteet ovat ≥ 100 ja ne saavat merkinnän (P).

Käytä semikvantitatiiviseen analyysiin kaikkia viittä kalibraattoria, mukaan lukien universaali negatiivinen kalibraattori.

Uudelleenkalibrointi tulee suorittaa reagenssipullon vaihtamisen tai kalibraattorien tai reagenssierän vaihtumisen jälkeen. Saatavilla on myös kaksi kontrollitasoa raja-arvon tason monitoroimiseen: 3,75 ng/mL ja 6,25 ng/mL.

## Kalibrointi ja laadunvalvonta

Hyvien laboratoriokäytäntöjen mukaisesti on suositeltavaa käyttää vähintään kaksi tasoa kontrollinäytteitä (yksi positiivinen ja yksi negatiivinen kontrolli lähellä raja-arvoa), jotta varmistetaan määrityksen oikea suorituskyky. Kontrollit tulee suorittaa jokaisen uuden kalibroinnin yhteydessä sekä instrumenttijärjestelmän oppaassa kuvattujen erityisten kunnossapito- tai vianmääritystoimien jälkeen. Jokaisen laboratorion tulee määrittää oma kontrollien suoritustiheytensä. Jos kontrolliarvossa havaitaan tiettyä suuntausta tai äkillistä muutosta, tarkista kaikki toimintaparametrit tai ota yhteyttä Beckman Coulterin paikalliseen edustajaan neuvojen saamiseksi. Laboratorioiden tulee noudattaa kaikkia kansallisia ja paikallisia lakeja, ohjeita ja määräyksiä.

## Tulokset

**Huomautus:** Alustava positiivinen testitulos ei välttämättä tarkoita sitä, että henkilö on käyttänyt laittomia huumausaineita, eikä negatiivinen testitulos välttämättä tarkoita sitä, että henkilö ei ole käyttänyt kyseistä huumausainetta. Monet tekijät vaikuttavat huumetestien luotettavuuteen.

**Kvalitatiivinen:** Raja-arvon kalibraattoria, joka sisältää 5 ng/mL norfentanyyliä, käytetään viitteenä erottamaan ensivaiheen positiivinen tulos negatiivisista näytteistä. Näyte, jonka muutos absorbanssissa (ΔmAU) on sama tai suurempi kuin rajakalibraattorilla saatu, on ensivaiheessa positiivinen. Näyte, jonka muutos absorbanssissa (Δ mAU) on pienempi kuin rajakalibraattorilla saatu, on negatiivinen.

**Semikvantitatiivinen**: Semikvantitatiivisen tilan tarkoituksena on
(1) antaa laboratorioille mahdollisuus määrittää näytteen sopiva laimennus todennettavaksi varmistusmenetelmällä, kuten GC/MS, LC/MS tai
(2) antaa laboratorioiden muodostaa laaduntarkkailumenetelmiä.

Kun tarvitaan pitoisuuden approksimaatiota, kalibrointikäyrä voidaan muodostaa viidellä kalibraattorilla. Näytteen norfentanyylipitoisuus voidaan tällöin arvioida kalibrointikäyrästä.

## Rajoitukset

1. *1% w/v boorihappo voi aiheuttaa väärän negatiivisen tuloksen. Boorihappoa ei suositella käytettäväksi virtsan säilönnässä.*
2. *Dekstrometorfaani voi aiheuttaa väärän positiivisen tuloksen pitoisuuden ollessa suurempi kuin 25,000 ng/mL.*
3. *Ensivaiheen määrittelyllä saatu positiivinen tulos on merkki ainoastaan norfentanyylin läsnäolosta, eikä välttämättä korreloi fysiologisten tai psykologisten vaikutusten (esim. Päihtymystilan) laajuuden kanssa. Testiä ei ole tarkoitettu yksittäisen analyytin kvantifiointiin näytteissä.*
4. *Negatiivinen tulos ei välttämättä tarkoita sitä, että henkilö ei käyttäisi laittomia huumeita.*
5. *Tulosraporttien osalta on noudatettava varovaisuutta, sillä lukuisat tekijät (esim. nesteen saanti, endogeeniset tai eksogeeniset interferenssit) voivat vaikuttaa virtsatestin tulokseen.*
6. *Alustavat positiiviset tulokset tulee vahvistaa muilla varmentavilla, analyyttisillä menetelmillä (esim. Kromatografialla), mieluiten GC/MS tai LC/MS.*
7. *Testi on tarkoitettu otettavaksi ainoastaan ihmisen virtsanäytteestä.*
8. *Testiä ei ole tarkoitettu terapeuttiseen huumausaineseurantaan.*

## Tyypilliset suorituskykyominaisuudet

Alla esitetyt tulokset on saatu yhdellä Beckman Coulterin automaattisella kliinisellä AU680-analysaattorilla.

**Tarkkuus:**

Semikvantitatiivinen analyysi: Seuraavat pitoisuudet määritettiin referenssikäyrillä 5 kalibraattorista. Tyypilliset tulokset mitattiin muodossa ng/mL.

| Pitoisuus | Sarjan Sisällä (N=22) | | | Tarkkuus Yhteensä (N=88) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Keskiarvo | SD | % CV | Keskiarvo | SD | % CV |
| 0 ng/mL | 0,0 | 0,2 | - | 0,0 | 0,2 | - |
| 1,25 ng/mL | 1,4 | 0,2 | 13,6 % | 1,4 | 0,2 | 15,8 % |
| 2,5 ng/mL | 2,6 | 0,2 | 6,1 % | 2,6 | 0,2 | 8,4 % |
| 3,75 ng/mL | 3,8 | 0,2 | 5,3 % | 3,8 | 0,2 | 6,3 % |
| 5 ng/mL | 5,2 | 0,2 | 3,5 % | 5,2 | 0,2 | 4,6 |
| 6,25 ng/mL | 6,4 | 0,2 | 3,6 % | 6,4 | 0,3 | 4,9 % |
| 7,5 ng/mL | 8,0 | 0,3 | 3,3 % | 8,0 | 0,3 | 3,7 % |
| 8,75 ng/mL | 9,2 | 0,2 | 2,0 % | 9,2 | 0,3 | 2,8% |
| 10 ng/mL | 10,2 | 0,4 | 3,8% | 10,2 | 0,5 | 4,4% |

| 5 ng/mL Raja-arvo | | Sarjan Sisällä (N=22) | | Sarjojen Välillä (N=88) | |
|---|---|---|---|---|---|
| Pitoisuus | % raja-arvosta | # näytettä | EIA-tulos | # näytettä | EIA-tulos |
| 0 ng/mL | -100,0 % | 22 | 22 neg. | 88 | 88 neg. |
| 1,25 ng/mL | -75,0 % | 22 | 22 neg. | 88 | 88 neg. |
| 2,5 ng/mL | -50,0 % | 22 | 22 neg. | 88 | 88 neg. |
| 3,75 ng/mL | -25,0 % | 22 | 22 neg. | 88 | 88 neg. |
| 5 ng/mL | 100,0 % | 22 | 3 neg./ 19 pos. | 88 | 24 neg./ 64 pos. |
| 6,25 ng/mL | +25,0 % | 22 | 22 pos. | 88 | 88 pos. |
| 7,5 ng/mL | +50,0 % | 22 | 22 pos. | 88 | 88 pos. |
| 8,75 ng/mL | +75,0 % | 22 | 22 pos. | 88 | 88 pos. |
| 10 ng/mL | +100,0% | 22 | 22 pos. | 88 | 88 pos. |

Kvalitatiivinen analyysi: Seuraavat pitoisuudet arvioitiin. Tyypilliset kvalitatiiviset tulokset (mitattuna Δ OD, mAU) ovat seuraavat:

| Pitoisuus | Sarjan Sisällä (N=22) | | | Tarkkuus Yhteensä (N=88) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Keskiarvo | SD | % CV | Keskiarvo | SD | % CV |
| 0 ng/mL | -11,1 | 4,3 | - | -11,1 | 5,2 | - |
| 1,25 ng/mL | 12,2 | 3,2 | 26,9% | 12,2 | 3,8 | 31,2% |
| 2,5 ng/mL | 34,1 | 3,3 | 9,9% | 34,1 | 4,1 | 12,0% |
| 3,75 ng/mL | 52,3 | 3,9 | 7,6% | 52,3 | 5,0 | 9,7% |
| 5 ng/mL | 71,9 | 3,2 | 4,5% | 71,9 | 4,5 | 6,3% |
| 6,25 ng/mL | 92,5 | 3,4 | 3,6% | 92,5 | 4,1 | 4,4% |
| 7,5 ng/mL | 115,2 | 4,1 | 3,6% | 115,2 | 4,7 | 4,1% |
| 8,75 ng/mL | 132,6 | 3,7 | 2,8% | 132,6 | 4,3 | 3,2% |
| 10 ng/mL | 146,9 | 3,3 | 2,3% | 146,9 | 4,0 | 2,7% |

Kvalitatiivinen analyysi: Seuraavat pitoisuudet arvioitiin. Tyypilliset kvalitatiiviset tulokset (mitattuna Δ OD, mAU) ovat seuraavat:

| 5 ng/mL Raja-arvo | | Sarjan Sisällä (N=22) | | Sarjojen Välillä (N=88) | |
|---|---|---|---|---|---|
| Pitoisuus | % raja-arvosta | # näytettä | EIA-tulos | # näytettä | EIA-tulos |
| 0 ng/mL | 0 % | 22 | 22 neg. | 88 | 88 neg. |
| 1,25 ng/mL | 25 % | 22 | 22 neg. | 88 | 88 neg. |
| 2,5 ng/mL | 50 % | 22 | 22 neg. | 88 | 88 neg. |
| 3,75 ng/mL | 75 % | 22 | 22 neg. | 88 | 88 neg. |
| 5 ng/mL | 100 % | 22 | 20 Neg/ 2 pos. | 88 | 62 neg./ 26 pos |
| 6,25 ng/mL | 125 % | 22 | 22 pos. | 88 | 88 pos. |
| 7,5 ng/mL | 150 % | 22 | 22 pos. | 88 | 88 pos. |
| 8,75 ng/mL | 175 % | 22 | 22 pos. | 88 | 88 pos. |
| 10 ng/mL | 200 % | 22 | 22 pos. | 88 | 88 pos. |

**Tarkkuus:** Satayksi (101) muuntamatonta kliinistä virtsanäytettä testattiin LZI Fentanyylientsyymi-immunomäärityksellä ja varmistettiin LC/MS -menetelmällä. Näytteet, joiden norfentanyylipitoisuus on yli 5 ng/mL LC/MS mukaan määritellään positiiviseksi, ja näytteet, joiden norfentanyylipitoisuus on alle 5 ng/mL LC/MS mukaan määritellään negatiiviseksi alla olevassa taulukossa. Lähellä raja-arvoa olevan näytteen määritelmä on ± 50 % raja-arvosta. Korrelaatiotulokset on vedetty yhteen seuraavasti:

Puolikvantitatiivinen tarkkuustutkimus:

| 5 ng/mL Raja-arvo | Neg | < 50 % raja-arvosta | Neg. lähellä raja-arvoa | Pos. lähellä raja-arvoa | Korkea positiivinen | % Yhtäpitävyys |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Positiivinen | 0 | 1* | 6** | 8 | 41 | 100,0 % |
| Negatiivinen | 21 | 19 | 5 | 0 | 0 | 86,5 % |

Seuraava taulukko esittää yhteenvedon ristiriitaisten näytteiden tuloksista:

| 5 ng/mL Raja-arvo | Norfentanyyli LC/MS (ng/mL) | LC/MS | LZI EIA (ng/mL) | LZI EIA |
|---|---|---|---|---|
| **38*** | 1,5 | Neg. | 6,1 | Pos. |
| **44**** | 3,0 | Neg. | 6,0 | Pos. |
| **46**** | 3,3 | Neg. | 9,6 | Pos. |
| **47**** | 3,5 | Neg. | 14,0 | Pos. |
| **48**** | 3,8 | Neg. | 18,5 | Pos. |
| **50**** | 4,2 | Neg. | 9,6 | Pos. |
| **52**** | 4,6 | Neg. | 15,7 | Pos. |

Kvalitatiivinen tarkkuustutkimus:

| 5 ng/mL Raja-arvo | Neg | < 50 % raja-arvosta | Neg. lähellä raja-arvoa | Pos. lähellä raja-arvoa | Korkea positiivinen | % Yhtäpitävyys |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Positiivinen | 0 | 1* | 6** | 8 | 41 | 100,0 % |
| Negatiivinen | 21 | 19 | 5 | 0 | 0 | 86,5 % |

Seuraava taulukko esittää yhteenvedon ristiriitaisten näytteiden tuloksista:

| 5 ng/mL Raja-arvo | Norfentanyyli LC/MS (ng/mL) | LC/MS | LZI EIA (mAU) | Raja-arvo (mAU) | LZI EIA |
|---|---|---|---|---|---|
| **38*** | 1,5 | Neg. | 76,7 | 68,5 | Pos. |
| **44**** | 3,0 | Neg. | 82,2 | 64,1 | Pos. |
| **46**** | 3,3 | Neg. | 121,9 | 68,5 | Pos. |
| **47**** | 3,5 | Neg. | 151,4 | 64,0 | Pos. |
| **48**** | 3,8 | Neg. | 192,4 | 64,0 | Pos. |
| **50**** | 4,2 | Neg. | 115,8 | 63,1 | Pos. |
| **52**** | 4,6 | Neg. | 162,2 | 68,5 | Pos. |

**Spesifisyys:** Määritystä mahdollisesti häiritseviä aineita testattiin ristireagoivuuden suhteen. Testiyhdisteet lisättiin lääkeaineettomaan virtsakalibraattorimatriisiin eri pitoisuuksiin ja arvioitiin rajakalibraattoriin nähden.
Alla oleva taulukko esittää pitoisuuden testiyhdisteille, jotka antoivat suunnilleen ekvivalentin vasteen raja-arvokalibraattorin kanssa (alustavasti positiivisena) tai maksimipitoisuuden testiyhdisteille, jotka antoivat raja-arvokalibraattoria alhaisemman vasteen (negatiivisena). Korkealla pitoisuudella testatut yhdisteet, jotka antoivat raja-arvoa alhaisemman vasteen, listattiin nimikkeellä Ei Havaittu (EH)

**Fentanyyli ja Metaboliitit:**

| Yhdiste | Testattu Pitoisuus (ng/ml) | % Ristireagoivuus | Tulos |
|---|---|---|---|
| Fentanyyli | 3,2 | 156,25 % | Positiivinen |
| Norfentanyyli | 5 | 100,0 % | Positiivinen |

**Rakenteellisesti Liittyvät Yhdisteet:**

| Yhdiste | Testattu Pitoisuus (ng/ml) | % Ristireagoivuus | Tulos |
|---|---|---|---|
| 4-Fluoro-isobutyryylifentanyyli | 35 | 14,29% | Pos. |
| 9-Hydroksirisperidoni | 100 000 | 0,01% | Neg. |
| Asetyylifentanyyli | 7 | 71,43 % | Pos. |
| Asetyylinorfentanyyli | 100 | 5,00% | Pos. |
| Akryylifentanyyli | 3,5 | 142,86% | Pos. |
| Alfentaniili | 100 000 | 0,01% | Neg. |
| Butyryylifentanyyli | 3,5 | 142,86 % | Pos. |
| Butyryylinorfentanyyli | 35 | 14,29 % | Pos. |
| Karfentaniili Oksalaatti | 100 000 | 0,01 % | Neg. |
| Cis-d, I 3-Metyylifentanyyli | 8,5 | 58,82 % | Pos. |
| Syklopropyyli Norfentanyyli | 20 | 25,00 % | Pos. |
| Despropionyylifentanyyli (4-ANPP) | 100 000 | 0,01 % | Neg. |
| Furanyylifentanyyli | 6 | 81,97 % | Pos. |
| Furanyylinorfentanyyli | 180 | 2,78 % | Pos. |
| (±)-β-Hydroksitiofentanyyli | 5 | 100,00 % | Po |
| Isobutyryylifentanyyli | 20 | 25,00 % | Pos. |
| Isobutyryyli Norfentanyyli | 400 | 1,25 % | Pos. |
| Labetaloli Hydrokloridi | 100 000 | 0,01 % | Neg. |
| Metoksiasetyyli Fentanyyli | 3,5 | 142,86 % | Pos. |
| MT-45 | 100 000 | 0,01 % | Neg. |
| N-bentsyyli Furanyyli Norfentanyyli | 12 | 41,67 % | Pos. |
| N-bentsyyli para-fluoro Norfentanyyli | 4,2 | 119,05 % | Pos. |
| Norkarfentaniili Oksalaatti | 100 000 | 0,01 % | Neg. |
| Ocfentaniili | 3,5 | 142,86 % | Pos. |
| Para-fluoro-butyyrifentanyyli (P-FBF) | 5,5 | 90,91 % | Pos. |
| Parafluorofentanyyli | 3,1 | 163,93 % | Pos. |
| Remifentaniili | 100 000 | 0,01 % | Neg. |
| Risperidoni | 100 000 | 0,01 % | Neg. |
| Sufentaniili | 100 000 | 0,01 % | Neg. |
| Tenyylifentanyyli | 3,5 | 142,86 % | Pos. |
| Tiofentanyyli | 3,2 | 156,25 % | Pos. |

**Rakenteellisesti Liittyvät Yhdisteet, jatko:**

| Yhdiste | Testattu Pitoisuus (ng/ml) | % Ristireagoivuus | Tulos |
|---|---|---|---|
| Trans-d, I 3-Metyylifentanyyli | 6 | 83,33 % | Pos. |
| Tratsodoni | 100 000 | 0,01 % | Neg. |
| U-47700 | 100 000 | 0,01 % | Neg. |
| Valeryylifentanyyli | 95 | 5,26 % | Pos. |
| ω-1-Hydroksifentanyyli | 320 | 1,56 % | Pos. |

**Rakenteellisesti Liittymättömät Yhdisteet:**

| Yhdiste | Lisätty [ ] (ng/ml) | Väkevöity Norfentanyylipitoisuus | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 0 ng/ml | 3,75 ng/mL Kontrolli | 6,25 ng/mL Kontrolli |
| (1S,2S)-(+)pseudoefedriini | 100 000 | EH | Neg. | Pos. |
| 6-asetyylimorfiini | 10 000 | EH | Neg. | Pos. |
| Asetaminofeeni | 100 000 | EH | Neg. | Pos. |
| Asetyylisalisyylihappo | 100 000 | EH | Neg. | Pos. |
| Amitriptyliini | 100 000 | EH | Neg. | Pos. |
| Amlodipiinibesylaatti | 100 000 | EH | Neg. | Pos. |
| Amoksisilliini | 100 000 | EH | Neg. | Pos. |
| Atorvastatiini | 20 000 | EH | Neg. | Pos. |
| Bentsoyyliekgoniini | 100 000 | EH | Neg. | Pos. |
| Buprenorfiini | 100 000 | EH | Neg. | Pos. |
| Bupropioni | 100 000 | EH | Neg. | Pos. |
| Kofeiini | 100 000 | EH | Neg. | Pos. |
| Karbamatsepiini | 100 000 | EH | Neg. | Pos. |
| Setiritsiini | 100 000 | EH | Neg. | Pos. |
| Kloorifeniramiini | 100 000 | EH | Neg. | Pos. |
| Klooripromatsiini | 100 000 | EH | Neg. | Pos. |
| Klomipramiini | 100 000 | EH | Neg. | Pos. |
| Kodeiini | 100 000 | EH | Neg. | Pos. |
| *D*-amfetamiini | 100 000 | EH | Neg. | Pos. |
| Desipramiini | 100 000 | EH | Neg. | Pos. |
| Dekstrometorfaani | 40 000 | Pos. | Pos. | Pos. |
| Difenhydramiini | 100 000 | EH | Neg. | Pos. |
| *D*-metamfetamiini | 100 000 | EH | Neg. | Pos. |
| Duloksetiini | 100 000 | EH | Neg. | Pos. |
| Fluoksetiini | 100 000 | EH | Neg. | Pos. |
| Flufenatsiini | 100 000 | EH | Neg. | Pos. |
| Gabapentiini | 100 000 | EH | Neg. | Pos. |
| Hydrokodoni | 100 000 | EH | Neg. | Pos. |
| Hydromorfoni | 100 000 | EH | Neg. | Pos. |
| Ibuprofeeni | 100 000 | EH | Neg. | Pos. |
| Imipramiini | 100 000 | EH | Neg. | Pos. |
| Lisinopriili | 100 000 | EH | Neg. | Pos. |

**Rakenteellisesti liittymättömät yhdisteet, jatkuu:**

| Yhdiste | Lisätty [ ] (ng/ml) | Väkevöity Norfentanyylipitoisuus | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 0 ng/ml | 3,75 ng/mL Kontrolli | 6,25 ng/mL Kontrolli |
| Loratadiini | 100 000 | EH | Neg. | Pos. |
| Losartaani | 10 000 | EH | Neg. | Pos. |
| *L*-tyroksiini | 10 000 | EH | Neg. | Pos. |
| MDA (3,4-metyleenidioksiamfetamiini) | 100 000 | EH | Neg. | Pos. |
| MDEA (metyleenidioksietyyliamfetamiini) | 100 000 | EH | Neg. | Pos. |
| MDMA (3,4-metyleenidioksimetamfetamiini) | 100 000 | EH | Neg. | Pos. |
| Meperidiini | 100 000 | EH | Neg. | Pos. |
| Metformiini | 100 000 | EH | Neg. | Pos. |
| Metadoni | 100 000 | EH | Neg. | Pos. |
| Metoprololi | 100 000 | EH | Neg. | Pos. |
| Morfiini | 100 000 | EH | Neg. | Pos. |
| Nikotiini | 100 000 | EH | Neg. | Pos. |
| Nortriptyliini | 100 000 | EH | Neg. | Pos. |
| Omepratsoli | 100 000 | EH | Neg. | Pos. |
| Oksatsepaami | 100 000 | EH | Neg. | Pos. |
| Oksikodoni | 100 000 | EH | Neg. | Pos. |
| Oksimorfoni | 100 000 | EH | Neg. | Pos. |
| Fensyklidiini (PCP) | 100 000 | EH | Neg. | Pos. |
| Fenobarbitaali | 100 000 | EH | Neg. | Pos. |
| Ketiapiini | 100 000 | EH | Neg. | Pos. |
| Ranitidiini | 100 000 | EH | Neg. | Pos. |
| Salbutamoli (albuteroli) | 100 000 | EH | Neg. | Pos. |
| Sertraliini | 100 000 | EH | Neg. | Pos. |
| THC-COOH (11-Nor-Delta-9-THC-9-karboksyylihappo) | 100 000 | EH | Neg. | Pos. |
| Tramadoli | 100 000 | EH | Neg. | Pos. |
| Tsolpideemi | 10 000 | EH | Neg. | Pos. |

*On mahdollista, että muut aineet ja/tai tekijät, joita ei ole lueteltu yllä, voivat vaikuttaa testiin ja aiheuttaa virheellisiä positiivisia tuloksia.*

Seuraava rakenteellisesti liittymätön yhdiste, joka aiheutti häiriövaikutusta ±25 % raja-arvopitoisuuksista, lisättiin seuraavaksi negatiiviseen ihmisvirtsapooliin ±50 % raja-arvopitoisuudesta (2,5 ng/mL ja 7,5 ng/mL) määritystä varten. Häiriövaikutus havaittiin edelleen dekstrometorfaanin kohdalla. Tulokset on vedetty yhteen seuraavassa taulukossa:

| Yhdiste | Lisätty [ ] (ng/mL) | Väkevöity Norfentanyylipitoisuus | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 0 ng/ml | 2,5 ng/mL | 7,5 ng/mL |
| Dekstrometorfaani | 40 000 | Pos. | Pos. | Pos. |

**Endogeenisten ja Säilöntäyhdisteiden Interferenssitutkimus:**
Seuraavat endogeeniset yhdisteet lisättiin negatiiviseen ihmisvirtsaan sekä kahteen kontrollitasoon (3,75 ng/mL ja 6,25 ng/mL) määritystä varten. Väkevöityä liuosta arvioitiin rajakalibraattoriin nähden.
Häiriövaikutusta havaittiin Boorihapon kohdalla. Ei muuta merkittävää häiriövaikutusta näiden yhdisteiden kanssa fysiologisesti merkityksellisillä pitoisuuksilla, koska kaikki väkevöidyt näytteet antoivat oikeat vastaavat alustavat positiiviset/negatiiviset tulokset raja-arvoon 5 ng/mL nähden.
Tulosten yhteenveto seuraavassa taulukossa:

| Endogeeninen Aine | Lisätty [ ] (mg/dl) | Väkevöity Norfentanyylipitoisuus | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 0 ng/ml | 3,75 ng/mL Kontrolli | 6,25 ng/mL Kontrolli |
| Asetoni | 1000 | Neg. | Neg. | Pos. |
| Askorbiinihappo | 1500 | Neg. | Neg. | Pos. |
| Bilirubiini | 2 | Neg. | Neg. | Pos. |
| Boorihappo | 1000 | Neg. | Neg. | Neg. |
| Kalsiumkloridi (CaCl2) | 300 | Neg. | Neg. | Pos. |
| Sitruunahappo (pH 3) | 800 | Neg. | Neg. | Neg. |
| Kreatiniini | 500 | Neg. | Neg. | Pos. |
| Etanoli | 1000 | Neg. | Neg. | Pos. |
| Galaktoosi | 10 | Neg. | Neg. | Pos. |
| Gammaglobuliini | 500 | Neg. | Neg. | Pos. |
| Glukoosi | 3000 | Neg. | Neg. | Pos. |
| Hemoglobiini | 300 | Neg. | Neg. | Pos. |
| Beeta-hydroksibutyyrihappo | 100 | Neg. | Neg. | Pos. |
| Ihmisen seerumin albumiini | 500 | Neg. | Neg. | Pos. |
| Oksaalihappo | 100 | Neg. | Neg. | Pos. |
| Kaliumkloridi | 6000 | Neg. | Neg. | Neg. |
| Riboflaviini | 7,5 | Neg. | Neg. | Pos. |
| Urea | 6000 | Neg. | Neg. | Pos. |
| Virtsahappo | 10 | Neg. | Neg. | Pos. |
| Natriumatsidi | 1000 | Neg. | Neg. | Pos. |
| Natriumkloridi | 6000 | Neg. | Neg. | Pos. |

**Endogeenisten ja Säilöntäyhdisteiden Interferenssitutkimus, jatkoa:**
Seuraavat endogeeniset yhdisteet, jotka aiheuttivat häiriövaikutusta ±25 % tasolla raja-arvopitoisuuksista, lisättiin seuraavaksi negatiiviseen virtsaan ja ±50 % tasolla raja-arvopitoisuuksista (2,5 ng/mL ja 7,5 ng/mL) määritystä varten.
Häiriövaikutusta havaittiin edelleen Boorihapon kohdalla (1 % w/v). Tulosten yhteenveto seuraavassa taulukossa:

| Endogeeninen Aine | Lisätty [ ] (mg/dl) | Väkevöity Norfentanyylipitoisuus | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 0 ng/ml | 2,5 ng/mL | 7,5 ng/mL |
| Boorihappo | 1000 | Neg. | Neg. | Neg. |
| Sitruunahappo (pH 3) | 800 | Neg. | Neg. | Pos. |
| Kaliumkloridi | 6000 | Neg. | Neg. | Pos. |

**pH-arvon interferenssitutkimus:** Negatiivinen virtsa, sekä analyytin avulla kahden kontrollin tasolle (3,75 ng/mL ja 6,25 ng/mL) väkevöity virtsa mukautettiin seuraaville pH-tasoille ja testattiin määritteellä. pH-mukautetut liuokset arvioitiin raja-arvokalibraattoriin nähden.
Merkittävää häiriövaikutusta näillä pH-tasoilla ei havaittu, sillä mukautetut tasot antoivat oikeat vastaavat alustavat positiiviset/negatiiviset tulokset raja-arvoon 5 ng/mL nähden. Tulosten yhteenveto seuraavassa taulukossa:

| pH | Väkevöity Norfentanyylipitoisuus | | |
|---|---|---|---|
| | 0 ng/ml | 3,75 ng/mL Kontrolli | 6,25 ng/mL Kontrolli |
| pH 3 | Neg. | Neg. | Pos. |
| pH 4 | Neg. | Neg. | Pos. |
| pH 5 | Neg. | Neg. | Pos. |
| pH 6 | Neg. | Neg. | Pos. |
| pH 7 | Neg. | Neg. | Pos. |
| pH 8 | Neg. | Neg. | Pos. |
| pH 9 | Neg. | Neg. | Pos. |
| pH 10 | Neg. | Neg. | Pos. |
| pH 11 | Neg. | Neg. | Pos. |

**Ominaispaino:** Näytteet, joiden ominaispaino vaihteli välillä 1 003 - 1 028, jaettiin kukin kolmeen annokseen, ja joko jätettiin väkevöimättömiksi tai väkevöitettiin lopulliseen norfentanyylipitoisuuteen joko 3,75 ng/mL tai 6,25 ng/mL (negatiiviset ja positiiviset kontrollipitoisuudet, tässä järjestyksessä). Tämän jälkeen nämä näytteet arvioitiin kvalitatiivisessa ja semikvantitatiivisessa tilassa. Interferenssiä ei havaittu.

**Avoimen Reagenssin ja Kalibraattorin/Kontrollin Stabiliteetti:** Reaaliaikaiset tiedot avoimen reagenssin ja kalibraattorin/kontrollin stabiliteettitutkimuksista kylmässä (2-8ºC) on suoritettu Päivään 736 saakka. Avoimen säiliön tutkimus osoittaa, että heikentyminen on minimaalista Päivään 736 saakka, ja reaaliaikaiset tiedot viittaavat avoimen säiliön stabiliteettiin 24 kuukauteen saakka. Avoimet reagenssit ja kalibraattorit/kontrollit tulisi varastoida 2-8ºC lämpötilassa maksimaalisen säilyvyyden takaamiseksi.

**Suljetun Kalibraattorin/Kontrollin Stabiliteetti:** Reaaliaikaiset tiedot suljetun kalibraattorin/kontrollin stabiliteettitutkimuksista kylmässä (2-8ºC) on suoritettu Päivään 736 saakka. Suljetun säiliön tutkimus osoittaa, että heikentyminen kylmätilassa (2-8ºC) on minimaalista Päivään 736 saakka, kun verrataan Päivään 1. Suljetut kalibraattorit/kontrollit tulisi varastoida 2-8ºC lämpötilassa maksimaalisen säilyvyyden takaamiseksi.

## Käytetyt symbolit

| | | | |
|---|---|---|---|
| EC REP | Valtuutettu edustaja | LOT | Eränumero |
| | Biologiset riskit | | Valmistaja |
| CE | CE-merkintä | REAGENT 1 | $R_1$, vasta-aine-/ substraattireagenssi |
| | Katso käyttöohjeet | REAGENT 2 | $R_2$, entsyymi-huume-konjugaattireagenssi |
| CONTENTS | Sisältö | REF | Viitenumero |
| COO | Alkuperämaa | SDS | Käyttöturvallisuustiedote |
| | Valmistuspäivä | | Lämpötilarajat |
| GTIN | Maailmanlaajuinen tuotenumero (GTIN) | T.K. | Testipakkauksen Numero |
| IVD | *In vitro* - diagnostinen lääkinnällinen laite | | Viimeinen käyttöpäivä |

## Lisätietoja

Katso tarkemmat tiedot AU 8 -sarjasta ja DxC AU -järjestelmistä kyseisen järjestelmän oppaasta.

Koska Beckman Coulter ei valmista reagenssia eikä suorita laadunvalvontaa tai muita testejä yksittäisille erille, Beckman Coulter ei ole vastuussa saatujen tietojen laadusta johtuen reagenssin suorituskyvystä, reagenssierien mahdollisista vaihteluista tai valmistajan tekemistä muutoksista.

Rekisteröidyt tavaramerkit ovat vastaavien omistajiensa omaisuutta.

## Kuljetusvauriot

Ilmoita Beckman Coulterin kliiniseen tukikeskukseen, jos tuote vastaanotetaan vaurioituneena.

## Lähteet


1. Urine Testing for Drug of Abuse, National Institute on Drug Abuse (NIDA) Research Monograph 73, 1986.
2. Mandatory Guidelines for Federal Workplace Drug Testing Program, National Institute on Drug Abuse, Federal Register, **23**(82):7920-7970 (2017).
3. Ikeda R., Pelton C. Diversion programs for impaired physicians. *West J Med*, **152**: 617-621 (1990).
4. Poklis A., Fentanyl: a review for clinical and analytical toxicologists. Clinical Toxicology, 33, 439–447 (1995).
5. Jaffe J.H., Martin W.R., Opioid analgesics and antagonists. In: Pharrnacological Basis of Therapeutics, 7th Ed. Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F, eds. New York: MacMillian, 517 (1985).
6. Ellenhorn M.D., Schonwald S., Ordog G., Wasserberger J, Fentanyl, in: Ellenhorns Medical Toxicology, Williams & Wilkins, Baltimore, Philadelphia, London, Paris, Bangkok, Buenos Aires, Hong Kong, Munich, Sydney, Tokyo, Wroclaw, 416–420 (1997).
7. Atluri S., Sudarshan G., Manchikanti L., Assessment of the trends in medical use and misuse of opioid analgesics from 2004 to 2011. *Pain Physician*, 17, E119–E128 (2014).

## Lähteet, jatko


8. McClain DA, Hug CC Jr., Intravenous fentanyl kinetics. *Clin Pharmacol Ther* **28**:106-114 (1980).
9. Hug C.C., Murphy M.R., Anesthesiology, 55 (1981) 369. T. Tateishi, A.J.J. Wood, F.P. Guengerich and M. Wood, Biochem. Pharmacol., 50 (1995) 1921.
10. Baselt R.C., Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man, 10th edition. Biomedical Publications: Seal Beach, California; 846–849 (2014).
11. Baum R.M., New variety of street drugs poses growing problem. *Chem. Eng News* Sep **9**:7-16 (1985).
12. Suzuki S., Inoue, T., New abused drug "China White". *Forensic Toxicol. News* **5**:5-12 (1987).
13. Heagy J.A., Identification of 4-propionoxy-4-phenyl-N-methylpiperidine. *Microgram* **15**: 181-186 (1982).
14. Poklis J., Poklis A., Wolf C., Hathaway C., Arbefeville E., Chrostowski L., Devers K., Hair L., Mainland M., Merves M., and Pearson J., *Journal of Analytical Toxicology*, **40**:703–708 (2016).
15. Backberg M., Beck O., Jonsson K.H., Helander A., Opioid intoxications involving butyryl fentanyl, 4-fluorobutyrfentanyl, and fentanyl from the Swedish STRIDA project. *Clinical toxicology*, **53**:609–617 (2015).
16. EMCDDA. European Drug Report 2014: Trends and developments 2014. Available at: http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_228272_EN_TDAT14001ENN.pdf.
17. EMCDDA. (2015) New psychoactive substances in Europe. An update from the EU Early Warning System (March 2015). Available at: http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_235958_EN_TD0415135ENN.pdf.
18. Helander A., Backberg M., Hulten P., Al-Saffer Y., Beck O., Detection of new psychoactive substance use among emergency room patients: results from Swedish STRIDA project. Forensic Science International, **243**;23–29(2014).
19. Rubenstein K.E., Schneider R.S., Ullman E.F., Homogeneous Enzyme Immunoassay: A New Immunochemical Technique, *Biochem Biophys Res Commun*, **47**: 846 (1972).
20. Sodium Azide. National Institute for Occupational Safety (NIOSH) Pocket Guide to Chemical Hazards Third Printing, September 2007. Available online at: https://www.cdc.gov/niosh/npg/default.html
21. Hammargren, W.R. and G.L. Henderson. Analyzing normetabolites of the Fentanyls by Gas Chromatography/Electron Capture Detection. *J. of Anal. Tox*. **12**:183-191 (1988).
22. Thevis, M., Geyer, H., Bahr, D., and W. Schänzer. Identification of fentanyl, alfentanil, sufentanil, remifentanil and their major metabolites in human urine by liquid chromatography/tandem mass spectrometry for doping control purposes. *Eur. J. Mass Spectrom*. **11**:419–427 (2005).
23. Gonzales, E., Ng, G., Pesce, A., West, C., West, R., Mikel, C., Latyshev, S., and P. Almazan. Stability of pain-related medications, metabolites, and illicit substances in urine. *Clinica Chimica Acta* **416**:80–85 (2013).


Lisäykset, poistot tai muutokset ilmaistaan vaihtopalkilla marginaalissa.

Katso käyttöohjeet (käännöksineen) osoitteesta:
https://www.lin-zhi.com/bci_applications/


**Valmistaja:**
***Lin-Zhi International, Inc.***
2945 Oakmead Village Court
Santa Clara, CA 95051
USA
Puh.: (408) 970-8811
Faksi: (408) 970-9030
www.lin-zhi.com

EC REP

**Valtuutettu edustaja**
**Edustaja EU:ssa:**
CEpartner4U
Esdoornlaan 13
3951 DB Maarn
Alankomaat
www.cepartner4u.eu


CE

© Tammikuu 2021 Rev. 0

Painettu Yhdysvalloissa