

# Dosaggio immunoenzimatico per l'idrocodone LZI

Cutoff 300 ng/mL

Per Beckman Coulter, Inc.

REF C68823 (100/37,5 mL R<sub>1</sub>/R<sub>2</sub>)

2-8°C

IVD Solo per uso diagnostico in vitro



Lin-Zhi International, Inc.

## Uso previsto

Il dosaggio immunoenzimatico per l'idrocodone di Lin-Zhi International, Inc. (LZI) per Beckman Coulter, Inc. è concepito per la determinazione qualitativa e semiquantitativa dell'idrocodone nell'urina umana al valore di cutoff di 300 ng/mL. Il dosaggio è concepito per l'uso su prescrizione con numerosi analizzatori di chimica clinica automatizzati.

**Il dosaggio fornisce solo un risultato analitico preliminare. Per ottenere un risultato analitico definitivo è necessario utilizzare un altro metodo di chimica analitica più specifico. La gascromatografia o la cromatografia liquida/spettrometria di massa (GC/MS o LC/MS) sono i metodi di conferma preferiti (1, 2). Qualsiasi risultato dei test sui farmaci d'abuso, in particolare quando il risultato dei test preliminari è positivo, va sempre accompagnato dalla valutazione clinica e dal giudizio del medico.**

## Riepilogo e spiegazione del test

L'idrocodone è un oppioide derivato dalla codeina. L'idrocodone agisce sui recettori  $\mu$ -oppioidi (3). Viene prescritto come analgesico narcotico per trattare il dolore da moderato a severo e come antitussivo per trattare la tosse (4). Come oppioide è più potente della codeina ma 1,5 volte meno potente dell'ossicodone (5). L'idrocodone può comportarsi come una droga, provocando dipendenza fisica e psicologica. Il suo rischio di abuso è simile alla morfina e inferiore all'ossicodone (6).

L'idrocodone è spesso somministrato in combinazione con paracetamolo (acetaminofene) o ibuprofene. La combinazione con altri farmaci spesso è utilizzata per accrescere l'efficacia e ridurre gli effetti collaterali avversi (7, 8). L'uso dell'idrocodone in combinazione con alcol, altri oppioidi, antistaminici, antipsicotici, farmaci ansiolitici o altri tranquillanti del sistema nervoso centrale (SNC) può provocare una ulteriore depressione del SNC (9).

L'idrocodone può anche interagire con i farmaci serotoninergici (10). Le proprietà analgesiche dell'idrocodone iniziano 20-30 minuti dopo il consumo e durano da quattro a otto ore (3). L'idrocodone è metabolizzato dal fegato dal citocromo p450 enzima CYP2D6 che lo converte in idromorfone, un oppioide ancora più potente dell'idrocodone stesso (11). Nell'urina di 72 ore il 26 % della dose di idrocodone è eliminato come farmaco non modificato (12 %), noridrocodone (5 %), idromorfone coniugato (4 %), 6-idrocodone (3 %) e 6-idromorfol coniugato (0,1 %) (12, 13). Il metabolita dell'idrocodone, l'idromorfone, è anche un metabolita urinario minore della morfina. Studi iniziali suggeriscono che l'idromorfone potrebbe avere vantaggi come analgesico rispetto alla morfina ed è da sette a dieci volte più potente della morfina (14, 15). L'idromorfone è spesso prescritto da solo come il nome commerciale di Dilaudid.

Nell'urina di 24 ore una media del 6% del dosaggio è eliminato come idromorfone libero e il 30% come idromorfone coniugato (16). Il metabolita dell'idromorfone, idromorfone-3-glucuronide, ha inoltre mostrato di avere una significativa attività farmacologica (17).

## Principio del dosaggio

Il dosaggio immunoenzimatico per l'idrocodone LZI è un dosaggio immunoenzimatico omogeneo costituito da un reagente liquido pronto all'uso. Il dosaggio si basa sulla competizione tra il farmaco presente nel campione e quello marcato con l'enzima glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PDH) (18), per una quantità fissa di anticorpi nel reagente. L'attività enzimatica diminuisce dopo il legame all'anticorpo e la concentrazione del farmaco nel campione viene misurata in rapporto all'attività enzimatica. In assenza del farmaco nel campione il coniugato G6PDH marcato con idrocodone è legato all'anticorpo, inibendo così l'attività enzimatica. D'altra parte, quando nel campione è presente farmaco non legato, l'anticorpo si lega a quest'ultimo; la G6PDH marcata con idrocodone non legata mostra quindi la sua massima attività enzimatica. L'enzima attivo converte la nicotinammide adenina dinucleotide (NAD) in NADH, determinando una variazione nell'assorbanza che può essere misurata spettrofotometricamente a 340 nm.

## Reagenti forniti

**Reagente di anticorpo/substrato (R<sub>1</sub>):** Contiene anticorpi monoclonali murini anti-idrocodone, glucosio-6-fosfato (G6P), nicotinammide adenina dinucleotide (NAD), stabilizzanti e sodio azide (0,09%) come conservante.

**Reagente del coniugato enzima-farmaco (R<sub>2</sub>):** Contiene glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PDH) marcato con idrocodone in tampone con sodio azide (0,09%) come conservante.

## Calibratori e controlli\*

\*Calibratori e controlli sono venduti separatamente o come set per analisi semiquantitativa e contengono urina umana negativa con sodio azide come conservante.

Calibrazione qualitativa	N. RIF.
Calibratore per l'analisi qualitativa per l'idrocodone LZI Calibratore di cutoff HYD (300 ng/mL)	C68830

Calibrazione semiquantitativa	N. RIF.
Calibratore negativo universale LZI	C68807
Set di calibratori per l'analisi semiquantitativa per l'idrocodone LZI Calibratore basso HYD (150 ng/mL) Calibratore di cutoff HYD (300 ng/mL) Calibratore intermedio HYD (500 ng/mL) Calibratore alto HYD (800 ng/mL)	C68831

Controlli	N. RIF.
Controllo per l'idrocodone LZI Livello 1 Controllo HYD Livello 1 (225 ng/mL)	C68828
Controllo per l'idrocodone LZI Livello 2 Controllo HYD Livello 2 (375 ng/mL)	C68829

## Altri

CUNEO	N. RIF.
Kit flacone OSR, 20 x 60 mL	63093
Kit flacone OSR, 20 x 30 mL	63094

## Precauzioni e avvertenze

- Questo test è solo per uso diagnostico in vitro. Dannoso se ingerito.
- Il reagente contiene sodio azide come conservante, che potrebbe formare composti esplosivi nelle linee di scarico di metallo. Quando si smaltiscono tali reagenti o rifiuti, sciacquare sempre con abbondante acqua per evitare l'accumulo di azidi. Vedere il bollettino del National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH): Pericoli legati all'esplosione dell'azide (19).
- Non utilizzare i reagenti oltre le rispettive date di scadenza.
- **Rx ONLY** Per gli USA: Attenzione: La legge federale limita la vendita di questo dispositivo ai medici o su presentazione di prescrizione medica.

## Preparazione e conservazione del reagente

I reagenti sono pronti per l'uso. Non è richiesta alcuna preparazione del reagente. Tutti i componenti del dosaggio devono essere conservati in frigorifero a 2-8°C quando non sono in uso.

## Raccolta e manipolazione dei campioni

I campioni di urina possono essere raccolti in contenitori di plastica o di vetro. Alcune materie plastiche possono assorbire i farmaci. Si raccomanda l'uso di materie plastiche idonee come ad esempio il polietilene (20). Per il test, utilizzare campioni di urina freschi. Se non è possibile analizzare subito il campione, si può refrigerarlo a 2-8°C per un massimo di sette giorni (21, 22). Per una conservazione più lunga, mantenere il campione congelato a -20 °C e quindi scongelarlo prima dell'uso. Studi hanno mostrato che i campioni di idrocodone nell'urina sono stabili a -20°C fino a tre anni (23). Per il test i campioni devono essere equilibrati a temperatura ambiente (18-25°C). I campioni con torbidità elevata devono essere centrifugati prima dell'analisi. L'adulterazione può causare risultati errati. Se si sospetta l'adulterazione del campione, ottenere un nuovo campione e inviare entrambi i campioni al laboratorio che esegue i test.

Maneggiare tutti i campioni di urina come se fossero potenzialmente infettivi.

## Strumento

Per eseguire questo dosaggio immunoenzimatico omogeneo si possono utilizzare analizzatori di chimica clinica capaci di mantenere una temperatura costante, pipettare il campione, miscelare i reagenti, misurare i tassi enzimatici a 340 nm e programmare la reazione in base a una tempistica rigorosa.

Le caratteristiche prestazionali presentate in questo foglio illustrativo sono state validate sull'AU480 di Beckman Coulter.

## Procedura del dosaggio

Analizzatori con le specifiche indicate sopra sono idonei all'esecuzione di questo dosaggio immunoenzimatico omogeneo. Fare riferimento ai parametri specifici usati per ciascun analizzatore prima di eseguire il dosaggio.

Per l'analisi qualitativa usare 300 ng/mL come calibratore di cutoff. Il cutoff è normalizzato a 100. I campioni positivi sono  $\geq 100$  e sono identificati con una (P).

Per l'analisi semiquantitativa usare tutti i cinque calibratori, incluso il calibratore negativo universale. La ricalibrazione deve essere eseguita dopo ogni variazione di flacone del reagente o dei calibratori o del lotto di reagente. Per il monitoraggio del livello di cutoff sono disponibili anche due livelli dei controlli: 225 ng/mL e 375 ng/mL.

## Calibrazione e controllo qualità

Per garantire prestazioni corrette del dosaggio, le buone pratiche di laboratorio raccomandano l'uso di almeno due livelli dei campioni di controllo (un controllo positivo e uno negativo vicino al cutoff). I controlli devono essere eseguiti a ogni nuova calibrazione e dopo le specifiche procedure di manutenzione o di risoluzione dei problemi, come descritto nel manuale del sistema dello strumento. Ogni laboratorio deve stabilire la propria frequenza dei controlli. Se si osservano tendenze o variazioni improvvise nel valore di controllo, rivedere tutti i parametri operativi o contattare il rappresentante locale di Beckman Coulter per ulteriore supporto. I laboratori devono rispettare tutte le leggi regionali, statali e locali, nonché tutte le linee guida e i regolamenti.

## Risultati

**Nota:** Un risultato preliminare positivo del test non significa necessariamente che una persona abbia assunto farmaci illegali, e un risultato negativo del test non significa necessariamente che non abbia assunto farmaci illegali. Esistono vari fattori che influenzano l'affidabilità dei test antidroga.

**Analisi qualitativa:** Il calibratore di cutoff che contiene 300 ng/mL di idrocodone serve come riferimento per distinguere i campioni preliminari positivi da quelli negativi. Un campione con variazione dell'assorbanza ( $\Delta OD$ , mAU) pari o superiore a quella ottenuta con il calibratore di cutoff è considerato come preliminare positivo. Un campione con variazione dell'assorbanza ( $\Delta OD$ , mAU) inferiore a quella ottenuta con il calibratore di cutoff è considerato negativo.

**Analisi semiquantitativa** L'analisi semiquantitativa serve a (1) consentire ai laboratori di determinare una diluizione adeguata del campione, da verificare con un metodo di conferma, come GC/MS, LC/MS o (2) consentire ai laboratori di stabilire le procedure per il controllo di qualità. Quando è richiesta un'approssimazione della concentrazione, è possibile stabilire una curva di calibrazione con 5 calibratori. La concentrazione di idrocodone nel campione può essere quindi stimata in base alla curva di calibrazione.

## Limitazioni

1. Un risultato preliminare positivo dal dosaggio indica solo la presenza di idrocodone. Il test non deve essere usato per quantificare questo singolo analita nei campioni.
2. Un risultato preliminare positivo non indica necessariamente un abuso del farmaco.
3. Un risultato negativo del test non significa necessariamente che una persona non abbia assunto farmaci illegali.
4. Bisogna prestare attenzione quando si riportano i risultati, poiché numerosi fattori (ad es., ingestione di liquidi, interferenti endogeni o esogeni) potrebbero influenzare il risultato del test delle urine.
5. I risultati preliminari positivi devono essere confermati da altri metodi analitici discriminanti (ad es. la cromatografia), preferibilmente GC/MS o LC/MS.
6. Il test è stato concepito per l'uso esclusivo con urina umana.
7. Il test non è per il monitoraggio terapeutico dei farmaci.

## Caratteristiche prestazionali tipiche

I risultati mostrati sotto sono stati eseguiti con un singolo analizzatore di chimica automatizzato AU480 di Beckman Coulter.

### Precisione:

**Analisi semiquantitativa:** le concentrazioni che seguono sono state determinate con curve di riferimento da cinque calibratori. I risultati tipici sono stati misurati in ng/mL. I risultati positivi/negativi sono i seguenti:

Cutoff 300 ng/mL		Intra-sessione (N=22)		Tra una sessione e l'altra (N=88)	
Concentrazione	% di Cutoff	N. campioni	Risultato EIA	N. campioni	Risultato EIA
0 ng/mL	-100,0 %	22	22 neg	88	88 neg
75 ng/mL	-75,0 %	22	22 neg	88	88 neg
150 ng/mL	-50,0 %	22	22 neg	88	88 neg
225 ng/mL	-25,0 %	22	22 neg	88	88 neg
300 ng/mL	0 %	22	8 neg/ 14 pos	88	41 neg/ 47 pos
375 ng/mL	+25,0 %	22	22 pos	88	88 pos
450 ng/mL	+50,0 %	22	22 pos	88	88 pos
525 ng/mL	+75,0 %	22	22 pos	88	88 pos
600 ng/mL	+100,0 %	22	22 pos	88	88 pos

**Analisi qualitativa:** Sono state valutate le seguenti concentrazioni. I risultati qualitativi tipici sono stati misurati mediante ( $\Delta OD$ , mAU). I risultati positivi/negativi sono i seguenti:

Cutoff 300 ng/mL		Intra-sessione (N=22)		Tra una sessione e l'altra (N=88)	
Concentrazione	% di Cutoff	N. campioni	Risultato EIA	N. campioni	Risultato EIA
0 ng/mL	-100,0 %	22	22 neg	88	88 neg
75 ng/mL	-75,0 %	22	22 neg	88	88 neg
150 ng/mL	-50,0 %	22	22 neg	88	88 neg
225 ng/mL	-25,0 %	22	22 neg	88	88 neg
300 ng/mL	0 %	22	11 neg/ 11 pos	88	37 neg/ 51 pos
375 ng/mL	+25,0 %	22	22 pos	88	88 pos
450 ng/mL	+50,0 %	22	22 pos	88	88 pos
525 ng/mL	+75,0 %	22	22 pos	88	88 pos
600 ng/mL	+100,0 %	22	22 pos	88	88 pos

**Accuratezza:** Ottanta (80) campioni di urina non alterati sono stati testati con dosaggio immunoenzimatico per l'idrocodone LZI e confermati con GC/MS o LC/MS. I campioni con una concentrazione totale di idrocodone e idromorfone superiore a 300 ng/mL mediante GC/MS o LC/MS sono definiti come positivi e i campioni con una concentrazione totale di idrocodone e idromorfone inferiore a 300 ng/mL mediante GC/MS o LC/MS sono definiti come negativi nella tabella che segue. I risultati della correlazione sono riassunti come segue: (i campioni vicini al cutoff sono definiti come  $\pm 50$  % del valore di cutoff). I valori GC/MS o LC/MS regolati sono stati corretti per la reattività incrociata (12, 13).

Studio di accuratezza semiquantitativa:

Cutoff 300 ng/mL	Neg	< 50 % al di sotto del cutoff	Vicino al cutoff Neg	Vicino al cutoff Pos	> 50 % al di sopra del cutoff	% di accordo
Positivo	0	0	2*	6	32	95,0 %
Negativo	20	12	6	2**	0	95,0 %

La tabella seguente riepiloga il risultato per i campioni discordanti:

Cutoff 300 ng/mL	GC/MS o LC/MS	LZI EIA	Totale regolato Idrocodone + Idromorfone GC/MS o LC/MS (ng/mL)	LZI EIA (ng/mL)
36*	-	+	206,9	375,5
39*	-	+	246,0	323,1
41**	+	-	301,0	252,8
43**	+	-	306,2	254,1

Studio di accuratezza qualitativa:

Cutoff 300 ng/mL	Neg	< 50 % al di sotto del cutoff	Vicino al cutoff Neg	Vicino al cutoff Pos	> 50 % al di sopra del cutoff	% di accordo
Positivo	0	0	2*	6	32	95,0 %
Negativo	20	12	6	2**	0	95,0 %

**Recupero analitico:** Per dimostrare la linearità ai fini della diluizione del campione e del controllo qualità dell'intero range del dosaggio, è stato diluito in serie un gruppo senza farmaco nelle urine arricchito con idrocodone a 800 ng/mL. Ciascun campione è stato sottoposto a sessione in 10 replicati e la media è stata usata per stabilire il recupero in percentuale rispetto al valore target previsto. Confrontando il valore risultante (y) e quello target (x), utilizzando la tecnica di regressione con il metodo dei minimi quadrati, l'equazione di regressione e la correlazione sono:

$$y = 1,0316x + 1,1461, r^2 = 0,9988$$

Valore previsto (ng/mL)	Valore osservato (ng/mL)	Recupero %
800	806,3	100,8 %
700	736,9	105,3 %
600	634,2	105,7 %
500	510,1	102,0 %
425	445,5	104,8 %
375	393,2	104,9 %
300	304,4	101,5 %
225	230,7	102,5 %
150	152,9	101,9 %
100	104,0	104,0 %
10	12,5	124,6 %
0	0,5	N/A

**Specificità:** varie sostanze potenzialmente interferenti sono state testate per la reattività incrociata con il dosaggio. I composti di test sono stati arricchiti in una matrice di calibrazione a varie concentrazioni e valutati contro il calibratore di cutoff.

La tabella che segue elenca la concentrazione di ciascun composto di test che ha dato una risposta piuttosto equivalente a quella del calibratore di cutoff (come preliminare positiva) o la concentrazione massima del composto testato che ha dato una risposta inferiore a quella del calibratore di cutoff (come negativa).

#### Idrocodone e metaboliti:

Composto	Target [ ] (ng/mL)	% di reattività incrociata
Idrocodone	300	99,70 %
Idromorfone	365	82,19 %
Idromorfone glucuronide	625	49,15 %
Diidrocodone	8750	3,32 %
Noridrocodone	30.000	0,51 %

#### Composti strutturalmente correlati:

Composto	Target [ ] (ng/mL)	% di reattività incrociata
6-mono acetilmorfina	30.000	1,00 %
Codeina	13,400	2,16 %
Codeina-6- glucuronide	80.000	0,37 %
Destrometorfano	100.000	0,00 %
Levorfanolo	100.000	0,32 %
Morfina	22.000	1,30 %
Morfina-3- glucuronide	37.000	0,73 %
Morfina-6- glucuronide	100.000	0,17 %
Nalbufina	100.000	0,01 %
Naloxone	100.000	0,03 %
Naltrexone	100.000	0,01 %
Norbuprenorfina	100.000	0,01 %
Norcodeina	100.000	0,02 %
Norossicodone	100.000	0,02 %
Norossimorfone	100.000	0,27 %
Ossicodone	20.000	1,37 %
Ossimorfone	35.000	0,90 %
Tebaina	25.000	0,75 %

#### Composti strutturalmente non correlati:

Composto	Arricchito [ ] (ng/mL)	Concentrazione di idrocodone arricchita		
		0 ng/mL (ng/mL)	Controllo 225 ng/mL (ng/mL)	Controllo 375 ng/mL (ng/mL)
d-amfetamina	250.000	Neg	Neg	Pos
Benzoilecgonina	100.000	Neg	Neg	Pos
MDA (3,4-metilendioxi-amfetamina)	100.000	Neg	Neg	Pos
MDMA (3,4-metilendioxi-metamfetamina)	100.000	Neg	Neg	Pos
d-Metamfetamina	250.000	Neg	Neg	Pos
Fenciclidina	250.000	Neg	Neg	Pos
THC-COOH (11-Nor-Delta-9-THC-9-acido carbossilico)	1000	Neg	Neg	Pos
Acetaminofene	500.000	Neg	Neg	Pos
Acido acetilsalicilico	500.000	Neg	Neg	Pos
Albuterolo (Salbutamolo)	500.000	Neg	Neg	Pos
Amitriptilina	500.000	Neg	Neg	Pos

#### Composti strutturalmente non correlati, continua:

Composto	Arricchito [ ] (ng/mL)	Concentrazione di idrocodone arricchita		
		0 ng/mL (ng/mL)	Controllo 225 ng/mL (ng/mL)	Controllo 375 ng/mL (ng/mL)
Amobarbital	500.000	Neg	Neg	Pos
Bupropione	500.000	Neg	Neg	Pos
Caffeina	500.000	Neg	Neg	Pos
Carbamazepina	500.000	Neg	Neg	Pos
Clorfeniramina	500.000	Neg	Neg	Pos
Clorpromazina	500.000	Neg	Neg	Pos
Clonipramina	500.000	Neg	Neg	Pos
Desipramina	500.000	Neg	Neg	Pos
Efedrina	500.000	Neg	Neg	Pos
Fentanyl	10.000	Neg	Neg	Pos
Fluoxetina	100.000	Neg	Neg	Pos
Flufenazina	500.000	Neg	Neg	Pos
Ibuprofene	500.000	Neg	Neg	Pos
Imipramina	50.000	Neg	Neg	Pos
Lidocaina	500.000	Neg	Neg	Pos
Maprotilina	500.000	Neg	Neg	Pos
Meperidina	50.000	Neg	Neg	Pos
Metadone	100.000	Neg	Neg	Pos
Metapirilene	500.000	Neg	Neg	Pos
Metaqualone	500.000	Neg	Neg	Pos
Metronidazolo	500.000	Neg	Neg	Pos
Nicotina	500.000	Neg	Neg	Pos
Nortriptilina	500.000	Neg	Neg	Pos
Oxazepam	100.000	Neg	Neg	Pos
Fenobarbital	500.000	Neg	Neg	Pos
d-Propossifene	100.000	Neg	Neg	Pos
Propranololo	100.000	Neg	Neg	Pos
Ranitidina	500.000	Neg	Neg	Pos
Secobarbital	100.000	Neg	Neg	Pos
Sertralina	100.000	Neg	Neg	Pos
Pentazocina	20.000	Neg	Neg	Pos
Tioridazina	100.000	Neg	Neg	Pos
Tramadololo	100.000	Neg	Neg	Pos
Acido valproico	500.000	Neg	Neg	Pos

È possibile che altre sostanze e/o altri fattori non presenti sopra possano interferire con il test e causare risultati falsi positivi.

#### Studio sull'interferenza nei composti di endogeni:

Sostanze endogene	Arricchite [ ] (mg/dL)	Concentrazione di idrocodone arricchita		
		0 ng/mL (ng/mL)	Controllo 225 ng/mL (ng/mL)	Controllo 375 ng/mL (ng/mL)
Acetone	1000	Neg	Neg	Pos
Acido ascorbico	500	Neg	Neg	Pos
Creatinina	500	Neg	Neg	Pos
Etanolo	1000	Neg	Neg	Pos
Galattosio	10	Neg	Neg	Pos
γ-Globulina	500	Neg	Neg	Pos
Glucosio	3000	Neg	Neg	Pos
Emoglobina	300	Neg	Neg	Pos
Albumina serica umana	500	Neg	Neg	Pos
Acido ossalico	100	Neg	Neg	Pos
Riboflavina	0,3	Neg	Neg	Pos
Urea	6000	Neg	Neg	Pos
Cloruro di sodio	1000	Neg	Neg	Pos

#### Studio sull'interferenza sul pH:

pH	Concentrazione di idrocodone arricchita		
	0 ng/mL (ng/mL)	Controllo 225 ng/mL (ng/mL)	Controllo 375 ng/mL (ng/mL)
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

**Gravità specifica:** I campioni con range di gravità specifica da 1,000 a 1,030 sono stati suddivisi in tre parti ciascuno e lasciati senza essere arricchiti o arricchiti con una concentrazione finale di idrocodone di 225 ng/mL o 375 ng/mL (concentrazioni di controllo negativo e positivo, rispettivamente). Questi campioni sono stati quindi valutati nelle analisi semiquantitative e qualitative. Non è stata osservata alcuna interferenza.

**Stabilità del calibratore/controllo con fiala aperta:** I dati in tempo reale per gli studi sulla stabilità del calibratore/controllo con fiala aperta a temperatura fredda (2-8°C) sono stati elaborati e supportano la stabilità fino a 18 mesi. Calibratori/controlli con fiala aperta devono essere conservati a 2-8°C per avere una durata massima.

**Stabilità del calibratore/controllo con fiala chiusa:** I dati in tempo reale per gli studi sulla stabilità del calibratore/controllo con fiala chiusa a temperatura fredda (2-8°C) sono stati elaborati e supportano la stabilità fino a 18 mesi. Calibratori/controlli con fiala chiusa devono essere conservati a 2-8°C per avere una durata massima.

### Simboli usati

	Rappresentante autorizzato		Produttore
	Rischi biologici		Solo su prescrizione medica
	Marchio CE		Reagente di anticorpo/substrato R <sub>1</sub>
	Consultare le istruzioni per l'uso		Reagente del coniugato enzima-farmaco R <sub>2</sub>
	Contenuto		Numero di riferimento
	Paese di origine		Scheda dati di sicurezza
	Data di fabbricazione		Limiti di temperatura
	Global Trade Item Number (GTIN)		Numero del kit di test
	Dispositivo medico per diagnostica <i>in vitro</i>		Data di scadenza
	Numero lotto		

### Informazioni aggiuntive

Per informazioni più dettagliate sulla serie AU 8 e sui sistemi DxC AU, fare riferimento al manuale appropriato del sistema.

Dato che Beckman Coulter non fabbrica il reagente né esegue il controllo di qualità o altri test sui singoli lotti, Beckman Coulter non può essere responsabile della qualità dei dati ottenuti che è determinata dalle prestazioni del reagente, da eventuali variazioni tra i lotti di reagente, o da cambiamenti del protocollo da parte del fabbricante.

I marchi commerciali registrati sono proprietà dei loro rispettivi proprietari.

### Danni durante la spedizione

Se il prodotto ricevuto è danneggiato, informare il centro assistenza tecnica di Beckman Coulter.

### Bibliografia

- Urine Testing for Drug of Abuse, National Institute on Drug Abuse (NIDA) Research Monograph 73, (1986).
- Mandatory Guidelines for Federal Workplace Drug Testing Program, National Institute on Drug Abuse, Federal Register, **23**(82):7920-7970 (2017).
- Vallejo, R., Barkin, R. L., and Wang, V.C. Pharmacology of opioids in the treatment of chronic pain syndromes. *Pain physician* **14**(4): E343–E360. (2011)
- Karch, S.B. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of abused drugs. CRC Press, Boca Raton; 55–56 (2008).
- Zacny, J. P., and Gutierrez, S. Within-subject comparison of the psychopharmacological profiles of oral hydrocodone and oxycodone combination products in non-drug-abusing volunteers. *Drug and Alcohol Dependence* **101**(1–2): 107–114 (2009).
- Wightman, R., Perrone, J., Portelli, I., and Nelson, L. Likeability and Abuse Liability of Commonly Prescribed Opioids. *J Med Tox* **8**(4): 335–340 (2012).

### Bibliografia, continua

- Beaver, W. T., and McMillan, D. Methodological considerations in the evaluation of analgesic combinations: Acetaminophen (paracetamol) and hydrocodone in postpartum pain". *British journal of clinical pharmacology*. **10**(Suppl 2): 215S–223S (1980).
- Raffa, R. B. Pharmacology of oral combination analgesics: Rational therapy for pain. *J Clin Pharm and Ther* **26**(4): 257–264 (2001).
- "REPRESXAIN(hydrocodone bitartrate, ibuprofen) tablet, film coated". <http://dailymed.nlm.nih.gov>. (2013).
- Gnanadesigan, N., Espinoza, R.T., and Smith, R.L. The serotonin syndrome. *N Engl J Med* **352**(23): 2454–6 (2005).
- Gardiner, S. J., and Begg, E. J., Pharmacogenetics, Drug-Metabolizing Enzymes, and Clinical Practice. *Pharmacological Reviews* **58** (3): 521–590 (2006).
- Cone, E.J. and Darwin, W.D., Simultaneous determination of hydromorphone, hydrocodone and their 6 $\alpha$ - and 6 $\beta$ -hydroxy metabolites in urine using selected ion recording with methane chemical ionization., *Biomed. Mass Spect.* **5**:291-295 (1978).
- Valtier, S. and Bebart, V.S., Excretion profile of hydrocodone, hydromorphone, and norhydrocodone in urine following single dose administration of hydrocodone to healthy volunteers. *J. Anal. Toxicol.* **36**(7):507-14 (2012).
- Felden, L., Walter, C., Harder, S., Treede, R.-D., Kayser, H., Drover, D., Geisslinger, G., and J. Lötsch. Comparative Clinical Effects of Hydromorphone and Morphine. *British Journal of Anaesthesia* **107**(3): 319–328 (2011).
- Baselt, R.C., Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man. 9<sup>th</sup> edition. Biomedical Publications, Seal Beach, CA. 818-820 (2011).
- Cone, E.J., Phelps, B.A., and C.W. Gorodetzky. Urinary excretion of hydromorphone and metabolites in humans, rats, dogs, guinea pigs, and rabbits. *J. Pharm. Sci.* **66**:1709-1713 (1977).
- Wright, A.W., Nocente, M.L., and M.T. Smith. Hydromorphone-3-glucuronide: biochemical synthesis and preliminary pharmacological evaluation. *Life Sci.* **63**:401-411 (1998)
- Rubenstein, K.E., R.S. Schneider, and E.F. Ullman, Homogeneous Enzyme Immunoassay: A New Immunochemical Technique, *Biochem Biophys Res Commun*, **47**: 846 (1972).
- 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>
- Yahya, A.M., McElroy, J.C., and P.F. D'Arcy. Drug sorption to glass and plastics. *Drug Metabol Drug Interact.* **6**(1):1-45 (1988).
- Gonzales, E.G., Ng, G., Pesce, A.J., West, C., West, R., Mikel, C., Latyshev, S., and Almazan, P. Stability of Commonly Prescribed Opioids and Other Pain Medications in Urine. 2012 AAPM Annual Meeting Presentation.
- Dixon, R. B., Stability study of opioids and benzodiazepines in urine samples by liquid chromatography tandem mass spectrometry, *Journal of Analytical Science and Technology*, **6**:17 (2015).
- ARUP Consult Physician's Guide. <http://www.aruplab.com/guides/ug/tests/0090364.jsp>

Aggiunte, cancellazioni o modifiche sono indicate da una barra di modifica sul margine.

Per le istruzioni d'uso (include le traduzioni), visitare: [https://www.lin-zhi.com/bci\\_applications/](https://www.lin-zhi.com/bci_applications/)

**Produttore:**  
**Lin-Zhi International, Inc.**  
 2945 Oakmead Village Court  
 Santa Clara, CA 95051  
 USA  
 Tel: (408) 970-8811  
 Fax: (408) 970-9030  
[www.lin-zhi.com](http://www.lin-zhi.com)

**Rappresentante autorizzato per l'Europa entro la UE:**  
 CEpartner4U  
 Esdoornlaan 13  
 3951 DB Maarn  
 Paesi Bassi  
[www.cepartner4u.eu](http://www.cepartner4u.eu)

© Ottobre 2021 Rev. 1

Stampato negli USA