

ARK™ HS-analys av bensodiazepin II

Denna bipacksedel till ARK HS bensodiazepin II-analys från ARK Diagnostics, Inc. måste läsas före användning av produkten. Följ anvisningarna i bipacksedeln. Analysen erbjuder ett enkelt och snabbt förfarande för analyscreening för detektion av bensodiazepin i urin. Vid avvikelser från anvisningarna i denna bipacksedel kan tillförlitligheten i analysresultaten inte garanteras.

Kundtjänst

**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

Westervoortsedijk 60

6827 AT Arnhem

Nederländerna

Symbolförklaring

	Batchkod	 AAAA-MM-DD	Använd före/utgångsdatum
	Katalognummer		Tillverkare
	Behörig representant		CE-märkning
	Se användarinstruktionerna	 	Reagens 1/reagens 2
	Temperaturbegränsningar		In vitro-diagnostisk medicinteknisk produkt
Rx Only	Receptbelagd produkt		

© 2023, ARK Diagnostics, Inc.

Reagenskit  5073-0001-00Reagenskit  5073-0001-01Reagenskit  5073-0001-02

1 Namn

ARK™ HS-analys av bensodiazepin II

2 Avsedd användning

ARK HS bensodiazepin II-analysen är en immunanalys som är avsedd för kvalitativ och/eller semikvantitativ bestämning av bensodiazepiner i humanurin vid en brytpunktskoncentration på 100 ng/mL och 200 ng/mL. Analysen är avsedd att användas i laboratorier med automatiserade klinisk-kemiska analysinstrument. Denna *in vitro*-diagnostiska produkt är receptbelagd.

Syftet med det semikvantitativa läget är att göra det möjligt för laboratorier att (1) fastställa en lämplig spädning av provet för bekräftelse med en konfirmerande metod, till exempel gaskromatografi/masspektrometri (GC/MS) eller vätskekromatografi/masspektroskopi (LC-MS/MS) eller (2) göra det möjligt för laboratorier att fastställa förfaranden för kvalitetskontroll.

ARK HS bensodiazepin II-analys ger endast ett preliminärt analytiskt testresultat. En mer specifik alternativ kemisk metod måste användas för att man ska kunna erhålla ett konfirmerat positivt analysresultat. Gaskromatografi/masspektrometri (GC/MS) eller vätskekromatografi/masspektroskopi (LC-MS/MS) är den rekommenderade metoden för konfirmering. Kliniska överväganden och professionellt omdöme bör tillämpas på alla testresultat för läkemedel, framför allt när preliminära testresultat är positiva.

3 Sammanfattning och förklaring av testet

Bensodiazepiner tillhör en bred klass av CNS-depressiva läkemedel som kallas sedativa-hypnotika.¹ De förskrivs som anxiolytika, sömnmedel, antiepileptika, muskelavslappnande medel och används även ofta för preanestetika och för att komplettera, inducera och upprätthålla anestesi.^{1,2,3}

Även om bensodiazepiner förskrivs i stor utsträckning missbrukas de också.²⁻⁴ Kronisk användning av bensodiazepin kan orsaka fysiskt beroende med abstinenssymtom på sömnlöshet, agitation, irritabilitet, muskelspänning och, i svårare fall, hallucinationer, psykos och krampanfall.^{1,2}

ARK HS-analys av bensodiazepin II är utformad för att detektera ett brett spektrum av bensodiazepinföreningar och metaboliter, utan behov av förbehandling med glukuronidas.

4 Princip

ARK HS bensodiazepin II-analys är en homogen enzymimmunanalys som används för bestämning av bensodiazepiner i humanurin. Analysen är baserad på konkurrens mellan bensodiazepiner i provet och bensodiazepin märkt med rekombinant glukos-6-fosfatdehydrogenas (rG6PDH) om bindning till antikroppsbindningsställen. Eftersom den senare binder antikroppen avtar enzymaktiviteten. I närvaro av bensodiazepiner från provet ökar enzymaktiviteten

som är direkt relaterad till bensodiazepin-koncentrationen. Aktivt enzym konverterar nikotinamidadeninukleotid (NAD) till NADH i närvaro av glukos-6-fosfat (G6P), vilket ger en absorbansförändring som mäts spektrofotometriskt. Endogent G6PDH interfererar inte eftersom koenzymet NAD bara fungerar med det bakteriella enzym som används i analysen.

5 Reagens

REF	Produktbeskrivning	Antal/volym
5073-0001-00	ARK HS bensodiazepin II-analys Reagens R1 – antikropp/substrat Monoklonala kaninantikroppar mot bensodiazepiner, glukos-6-fosfat, nikotinamidadeninukleotid, bovint serumalbumin, natriumazid och stabiliseringsmedel	1 x 28 mL
	Reagens R2 – enzym Bensodiazepin-derivat märkt med rekombinant glukos-6-fosfatdehydrogenas (rG6PDH), bovint serumalbumin, buffert, natriumazid och stabiliseringsmedel	1 x 14 mL

REF	Produktbeskrivning	Antal/volym
5073-0001-01	ARK HS bensodiazepin II-analys Reagens R1 – antikropp/substrat Monoklonala kaninantikroppar mot bensodiazepiner, glukos-6-fosfat, nikotinamidadeninukleotid, bovint serumalbumin, natriumazid och stabiliseringsmedel	1 x 115 mL
	Reagens R2 – enzym Bensodiazepin-derivat märkt med rekombinant glukos-6-fosfatdehydrogenas (rG6PDH), bovint serumalbumin, buffert, natriumazid och stabiliseringsmedel	1 x 58 mL

REF	Produktbeskrivning	Antal/volym
5073-0001-02	ARK HS bensodiazepin II-analys Reagens R1 – antikropp/substrat Monoklonala kaninantikroppar mot bensodiazepiner, glukos-6-fosfat, nikotinamidadeninukleotid, bovint serumalbumin, natriumazid och stabiliseringsmedel	1 x 500 mL
	Reagens R2 – enzym Bensodiazepin-derivat märkt med rekombinant glukos-6-fosfatdehydrogenas (rG6PDH), bovint serumalbumin, buffert, natriumazid och stabiliseringsmedel	1 x 250 mL

Hantering och förvaring av reagens

Reagensen till ARK HS Bensodiazepin II-analys levereras i vätskeform, bruksklara och kan användas direkt från kylskåpet. När reagensen inte används ska de förvaras vid 2–8 °C i upprätt läge och med skruvkorkarna ordentligt åtdragna. Vid förvaring enligt anvisningarna är reagensen stabila fram till det utgångsdatum som anges på etiketten. Reagensen får inte frysas. Undvik långvarig exponering för temperaturer över 32 °C. **Felaktig förvaring av reagens kan påverka analysresultaten.**

ARK HS Bensodiazepin II-produkter innehåller ≤ 0.09 % natriumazid. Som en försiktighetsåtgärd bör både rörledningar och instrument som kommer i kontakt med produkten sköljas tillräckligt grundligt med vatten för att potentiell ansamling av explosiva metallazider ska motverkas.

6 Varningar och försiktighetsåtgärder

- För *in vitro*-diagnostisk användning. Receptbelagd. *Varning: Enligt federal lagstiftning i USA får denna produkt endast säljas av eller på ordination av legitimerad läkare.*
- Reagens **R1** och **R2** tillhandahålls som ett matchat set och bör inte bytas ut mot reagens från andra lotnummer.
- Använd inte reagens efter deras utgångsdatum.
- Reagensen innehåller $\leq 0,09$ % natriumazid.

7 Provtagning och förberedelse för analys

- Humanurin krävs. Behandlas som potentiellt smittförande material.
- Samla in urin med standardprovkoppar och standardförfaranden. Var noga med att bevara urinprovets kemiska och fysikaliska integritet från tidpunkten när det samlas in tills det analyseras, inklusive under transport. Färska urinprover rekommenderas.
- Sätt lock på urinprovet direkt efter insamling, förvara i kylskåp vid $2-8$ °C och analysera inom 7 dagar från insamlingen. Om analysen inte kan utföras inom 7 dagar ska urinprovet förvaras fryst vid -20 °C.^{5,6}
- För att skydda provets integritet, undvik skumbildning och upprepade frysning och tining.
- Frysta prover ska tinas och blandas väl i god tid före analysen.
- Centrifugera prover som är mycket grumliga eller innehåller synliga partiklar före testning.
- Bubblor eller skum på provet kan leda till kort provleverans och falskt låga resultat.
- Ta ett nytt prov för testning vid misstanke om att provet manipulerats. Manipulering av urinprover kan påverka testresultatet.

8 Förfarande

Medföljande material

ARK HS Bensodiazepin II-analys – **REF** 5073-0001-00, 5073-0001-01 eller 5073-0001-02

Material som behövs – Levereras separat

ARK HS bensodiazepin II-kalibrator (sats) - **REF** 5073-0002-00

ARK HS Bensodiazepin II Kalibrator A (negativ) - **REF** 5073-0002-01

ARK HS Bensodiazepin II Kalibrator B (brytpunkt 100 ng/mL) - **REF** 5073-0002-02

ARK HS Bensodiazepin II Kalibrator C (200 ng/mL brytpunkt) - **REF** 5073-0002-03

ARK HS Bensodiazepin II-kontroll (75/125 ng/mL) - **REF** 5073-0003-00

ARK HS Bensodiazepin II-kontroll (150/250 ng/mL) - **REF** 5073-0003-01

Instrument

Reagens **R1** och **R2** kan behöva överföras till analysatorspecifika reagensbehållare före användning. Undvik korskontaminering av **R1** och **R2**. Information om dagligt underhåll finns i den instrumentspecifika användarmanualen. Se den analysinstrumentspecifika applikationsbeskrivningen för programmering av ARK HS Bensodiazepin II-analysen eller kontakta kundsupport.

Analyssekvens

Anvisningar för att köra eller kalibrera analysen finns i den instrumentspecifika användarmanualen.

Kvalitativa resultat

Använd 100 ng/mL-kalibrator B eller 200 ng/mL-kalibrator C som brytpunktskalibrator för att skilja mellan negativa och positiva prover. Kör kontrollerna ARK HS bensodiazepin II Låg (75 ng/mL) och Hög (125 ng/mL) med brytpunktskalibrator B eller ARK HS bensodiazepin II Låg (150 ng/mL) och Hög (250 ng/mL) med brytpunktskalibrator C som negativa respektive positiva. Rapportera testresultat som är lägre än svarsvärdet för brytpunktskalibratören som negativa. Rapportera testresultat som är lika höga eller högre än svarsvärdet för brytpunktskalibratören som positiva.

Semikvantitativa resultat

Utför en 5-punktskalibrering med testkalibratörer i duplikat. Verifiera kalibreringskurvan med ARK HS Bensodiazepin II Låg och Hög kvalitetskontroller enligt laboratoriets fastställda kvalitetssäkringsplan. Prover med resultat som överstiger den högsta nivån för ARK HS bensodiazepin II-kalibrator (3000 ng/mL) kan spädas med ARK HS bensodiazepin II-kalibrator A (negativ urin) och analyseras på nytt.

När ska ny kalibrering göras?

- när en ny reagenslot börjar användas
- när detta indikeras av kvalitetskontrollresultaten
- när detta krävs enligt standardmässiga laborieprotokoll
- En lagrad kalibreringskurva var effektiv upp till 15 dagar baserat på stödjande data

Kvalitetskontroll (QC) och kalibrering

Varje laboratorium bör fastställa egna QC-rutiner för ARK HS Benzodiazepine II-analys. Alla kvalitetskontrollkrav och tester ska utföras i enlighet med lokala eller nationella regelverk eller krav för ackreditering.

Varje laboratorium bör fastställa sina egna intervall för varje ny lot av kontroller. Kontrollresultaten ska ligga inom de intervall som har fastställts i enlighet med laboratoriets rutiner och riktlinjer. ARK HS Bensodiazepin II-kontroll är avsedd att användas för kvalitetskontroll av ARK HS Bensodiazepin II-analysen.

I kvalitativt läge ska den låga kontrollen vara negativ och den höga kontrollen positiv i förhållande till brytpunktskalibratoren på 100 ng/mL eller 200 ng/mL.

9 Resultat och förväntade värden

En mer specifik bekräftande metod, såsom LC-MS/MS eller GC-MS, krävs för att få ett bekräftat positivt resultat.

Kvalitativ analys – negativa resultat

Ett prov som ger ett svarsvärde som är lägre än ARK HS Bensodiazepin II-kalibrator B eller ARK HS Bensodiazepin II-kalibrator C brytpunkt svarsvärde tolkas som negativt; antingen innehåller provet inte bensodiazepiner eller så finns det bensodiazepiner i lägre koncentration än brytpunktsnivån för denna analys.

Kvalitativ analys – positiva resultat

Ett prov som ger ett svarsvärde som är lägre än ARK HS Bensodiazepin II-kalibrator B eller ARK HS Bensodiazepin II-kalibrator C brytpunkt svarsvärde tolkas som positivt; vilket indikerar att det finns bensodiazepiner .

Semikvantitativ analys

Den faktiska bensodiazepinkoncentrationen kan inte fastställas med denna analys. Med semikvantitativa resultat för positiva prover kan laboratoriet fastställa en lämplig spädning av provet för metoden för konfirmering. Semikvantitativa resultat ger även laboratoriet möjlighet att fastställa kvalitetskontrollförfaranden och bedöma reproducerbarhet. Prover med resultat som överstiger den högsta nivån för ARK HS bensodiazepin II-kalibrator (3000 ng/mL) kan spädas med ARK HS bensodiazepin II-kalibrator A (negativ urin) och analyseras på nytt.

Resultaten av detta test ska alltid tolkas tillsammans med patientens anamnes, kliniska bild och andra fynd, särskilt när det preliminära resultatet är positivt.

10 Begränsningar

- Analysen är enbart avsedd att användas med humanurin.
- Reagens, kalibratorer och kontroller för ARK HS-bensodiazepin II-analysen har utvecklats för att användas tillsammans. Resultaten kan inte garanteras med ersättningsprodukter.
- Ett positivt resultat vid användning av ARK HS Bensodiazepin II-analys visar endast närvaro av bensodiazepin och behöver inte korrelera med omfattningen av de fysiologiska och psykologiska effekterna.
- Tolkning av resultaten måste ta hänsyn till att urinkoncentrationer kan variera mycket med vätskeintag och andra biologiska variabler.
- Det är möjligt att andra ämnen än de som testats i specificitetsstudien stör testet och orsakar falska resultat.

11 Specifika resultatkaraktäristika

Följande resultatkaraktäristika samlades in på det automatiserade klinisk-kemiska analysinstrumentet Beckman Coulter AU680® med användning av ARK HS Bensodiazepin II-analysen.

Precision

Läkemedelsfri, negativ humanurin tillsattes Etizolam (0,0 till 200,0 ng/mL för brytpunkten 100 ng/mL och 0,0 till 400,0 ng/mL för brytpunkten 200 ng/mL). Varje nivå analyserades i kvadruplikat två gånger om dagen i 20 dagar (N = 160) och utvärderades kvalitativt och semikvantitativt. Resultaten sammanfattas i tabellen nedan.

Kvalitativ precision – brytpunkt 100 ng/mL)

Humanurin (ng/mL)	Relativ % brytpunkt	Antal resultat	Kvalitativa precisionsresultat
0,0	-100	160	160 negativa
25,0	-75	160	160 negativa
50,0	-50	160	160 negativa
75,0	-25	160	160 negativa
100,0	Brytpunkt	160	104 negativa; 56 positiva
125,0	+25	160	160 positiva
150,0	+50	160	160 positiva
175,0	+75	160	160 positiva
200,0	+100	160	160 positiva

Kvalitativ precision – brytpunkt 100 ng/mL

Humanurin (ng/mL)	Relativ % brytpunkt	Antal resultat	Medelvärde (ng/mL)	Semikvantitativa precisionsresultat
0,0	-100	160	1,1	160 negativa
25,0	-75	160	23,2	160 negativa
50,0	-50	160	50,5	160 negativa
75,0	-25	160	74,0	160 negativa
100,0	Brytpunkt	160	98,6	93 negativa; 67 positiva
125,0	+25	160	123,3	160 positiva
150,0	+50	160	145,2	160 positiva
175,0	+75	160	170,5	160 positiva
200,0	+100	160	187,6	160 positiva

Kvalitativ precision – brytpunkt 200 ng/mL)

Humanurin (ng/mL)	Relativ % brytpunkt	Antal resultat	Kvalitativa precisionsresultat
0,0	-100	160	160 negativa
50,0	-75	160	160 negativa
100,0	-50	160	160 negativa
150,0	-25	160	160 negativa
200,0	Brytpunkt	160	142 negativa; 18 positiva
250,0	+25	160	160 positiva
300,0	+50	160	160 positiva
350,0	+75	160	160 positiva
400,0	+100	160	160 positiva

Semikvantitativ precision – brytpunkt 200 ng/mL)

Humanurin (ng/mL)	Relativ % brytpunkt	Antal resultat	Medelvärde (ng/mL)	Semikvantitativa precisionsresultat
0,0	-100	160	1,1	160 negativa
50,0	-75	160	50,5	160 negativa
100,0	-50	160	98,6	160 negativa
150,0	-25	160	145,2	160 negativa
200,0	Brytpunkt	160	187,6	147 negativa; 13 positiva
250,0	+25	160	240,3	160 positiva
300,0	+50	160	293,2	160 positiva
350,0	+75	160	342,8	160 positiva
400,0	+100	160	391,1	160 positiva

Analytiskt utbyte

Utbytet över hela analysintervallet bedömdes med användning av det semikvantitativa läget. Läkemedelsfri, negativ humanurin tillsattes etizolam (3750,0 ng/mL) och proportionella spädningar gjordes med läkemedelsfri humanurin. EDDP-koncentrationen varierade mellan 25,0 och 3 000,0 ng/mL. Det procentuella utbytet beräknades på varje nivå baserat på medelkoncentrationen (N = 6) jämfört med den förväntade koncentrationen. Resultaten sammanfattas i tabellen nedan.

Teoretisk koncentration (ng/mL)	Medelkoncentration (ng/mL)	utbyte (%)
25,0	23,8	95,1

Teoretisk koncentration (ng/mL)	Medelkoncentration (ng/mL)	utbyte (%)
50,0	54,8	109,5
100,0	99,6	99,6
250,0	242,2	96,9
500,0	481,4	96,3
1 000,0	951,9	95,2
1 500,0	1 422,4	94,8
2 000,0	1 929,9	96,5
2 500,0	2 333,7	93,3
3 000,0	3 107,7	103,6

Analyspecificitet

Alla testade substanser tillsattes till läkemedelsfri, negativ humanurin och testades med ARK HS Bensodiazepin II-analys både i kvalitativt och i semikvantitativt läge.

Korsreaktiviteten för följande strukturellt relaterade föreningar utvärderades genom att dessa substanser tillsattes till läkemedelsfri, negativ humanurin för att fastställa den minsta koncentration som ger ett positivt resultat som ungefär motsvarar brytpunkten på 100 ng/mL och 200 ng/mL etizolam. Dessa koncentrationer användes för att fastställa den procentuella korsreaktiviteten enligt formeln:

$\% \text{ korsreaktivitet} = (\text{brytpunktskoncentration} / \text{lägsta koncentration av korsreaktanten som ger ett positivt resultat}) \times 100$

För föreningar som inte gav ett positivt resultat användes den högsta koncentrationen som testades för att beräkna den procentuella korsreaktiviteten.

Strukturellt relaterade substanser

Föreningar	Koncentration Ungefär lika med 100 Cutoff (brytpunkt) (ng/mL)	Korsreaktivitet vid 100 brytpunkt (%)	Koncentration Ungefär lika med 200 Cutoff (brytpunkt) (ng/mL)	Korsreaktivitet vid 200 brytpunkt (%)
α-OH-alprazolam	55	181,8	100	200,0
α-OH-midazolam	11	909,1	16	1 250,0
α-OH-triazolam	20	500,0	35	571,4
2-OH-etylflurazepam	70	142,9	125	160,0
3-OH-flubromazepam	19	526,3	27	740,7
3-OH-fenazepam	15	666,7	22	909,1
4-OH-alprazolam	110	90,9	190	105,3
7-aminoklonazepam	40	250,0	75	266,7
7-aminoflunitrazepam	150	66,7	270	74,1
7-aminonimetazepam	600	16,7	1 200	16,7
7-aminonitrazepam	400	25,0	800	25,0
alprazolam	80	125,0	130	153,8
Bromazepam	140	71,4	270	74,1
Klordiazepoxid	55	181,8	100	200,0
Klobazam	180	55,6	400	50,0
Klonazepam	100	100,0	180	111,1
Delorazepam	10	1 000,0	15	1333,3
Demoxepam	100	100,0	180	111,1
Desalkylflurazepam	15	666,7	25	800,0
Clonazolam	350	28,6	800	25,0
Klorazepat	45	222,2	70	285,7
Dekloretizolam	450	22,2	900	22,2
Diazepam	65	153,8	100	200,0
Diclazepam	15	666,7	25	800,0
Estazolam	60	166,7	85	235,3
Flualprazolam	28	357,1	45	444,4
Flubromazepam	25	400,0	38	526,3
Flubromazolam	40	250,0	68	294,1
Flunitrazepam	450	22,2	850	23,5
Flurazepam	350	28,6	650	30,8
Halazepam	2 500	4,0	5 000	4,0
Ketazolam	2 200	4,5	4 000	5,0
Loprazolam	130	76,9	260	76,9
Lorazepam	12	833,3	16,5	1212,1
Lorazepamglukuronid	13	769,2	20	1 000,0
Lormetazepam	17	588,2	23	869,6

Föreningar	Koncentration Ungefär lika med 100 Cutoff (brytpunkt) (ng/mL)	Korsreaktivitet vid 100 brytpunkt (%)	Koncentration Ungefär lika med 200 Cutoff (brytpunkt) (ng/mL)	Korsreaktivitet vid 200 brytpunkt (%)
Meklonazepam	36	277,8	57	350,9
Medazepam	250	40,0	500	40,0
Midazolam	16	625,0	25	800,0
N-desmetylklobazam	160	62,5	320	62,5
N-desmetylfunitrazepam	150	66,7	300	66,7
Nimetazepam	1 350	7,4	3 000	6,7
Nitrazepam	500	20,0	950	21,1
Norklorodiazepoxid	75	133,3	120	166,7
Nordiazepam	43	232,6	57	350,9
Oxazepam	38	263,2	55	363,6
Oxazepamglukuronid	20	500,0	30	666,7
Fenazepam	15	666,7	20	1 000,0
Prazepam	1 700	5,9	3 400	5,9
Pyrazolam	350	28,6	700	28,6
Temazepam	85	117,6	130	153,8
Temazepamglukuronid	35	285,7	70	285,7
Tetrazepam	600	16,7	1 200	16,7
Triazolam	27	370,4	45	444,4

Interferens

Strukturellt relaterade föreningar

Höga koncentrationer av följande strukturellt orelaterade föreningar tillsattes läkemedelsfri urin och testades i semikvantitativ analysmetod. De koncentrationer som motsvarade 100 ng/mL och 200 ng/mL etizolam identifierades och visas i följande tabell. Föreningar som inte gav ett positivt svar visas som större än (>) den högsta koncentration som testades. Vid tillsats till urin innehållande etizolam vid den höga kontrollkoncentrationen (125 ng/mL för brytpunkten 100 ng/mL, eller 250 ng/mL för brytpunkten 200 ng/mL), gav ingen av dessa substanser ett negativt resultat.

Förening	Sammanfatt koncentration som ungefär motsvarar brytpunkten för 100 ng/mL	Sammanfatt koncentration som ungefär motsvarar brytpunkten för 200 ng/mL
4-Hydroxidiklofenak	>100 000	>100 000
6-acetylkodein	>100 000	>100 000

Förening	Sammanfatt koncentration som ungefär motsvarar brytpunkten för 100 ng/mL	Sammanfatt koncentration som ungefär motsvarar brytpunkten för 200 ng/mL
6-acetylmorfin	>100 000	>100 000
Paracetamol	>100 000	>100 000
Acetylsalicylsyra	>500 000	>500 000
Amitriptylin	>100 000	>100 000
Amlodipin	>100 000	>100 000
Amobarbital	>100 000	>100 000
S-(+)-amfetamin	>100 000	>100 000
Aripiprazol	>100 000	>100 000
Benzoylecgonin	>100 000	>100 000
Bisoprolol	>100 000	>100 000
4-Bromo- 2,5,dimetoxifenetylamin	>100 000	>100 000
Buprenorfin	>100 000	>100 000
Bupropion	>100 000	>100 000
Buspiron	>100 000	>100 000
Butabarbital	>100 000	>100 000
Koffein	>500 000	>500 000
Cannabidiol	>100 000	>100 000
Cannabinol	>100 000	>100 000
Karbamazepin	>100 000	>100 000
Karisoprodol	>100 000	>100 000
Klorpromazin	>100 000	>100 000
Klorprotixen	>100 000	>100 000
Cis-Tramadol	>100 000	>100 000
Klomipramin	>100 000	>100 000
Citalopram	>100 000	>100 000
Kokain	>100 000	>100 000
Kodein	>100 000	>100 000
Kotinin	>100 000	>100 000
Cyklobenzaprin	>100 000	>100 000
Delta-9-THC	>100 000	>100 000
Desipramin	>100 000	>100 000
Dextrometorfan	>100 000	>100 000
Didofenak	10 000	20 000
Dihydrokodein	>100 000	>100 000
Difenhydramin	>100 000	>100 000
Doxepin	>100 000	>100 000
Ecgonin	>100 000	>100 000

Förening	Sammanfatt koncentration som ungefär motsvarar brytpunkten för 100 ng/mL	Sammanfatt koncentration som ungefär motsvarar brytpunkten för 200 ng/mL
Ecgoninmetylester	>100 000	>100 000
EDDP	>100 000	>100 000
1R, 2S(-)-efedrin	>100 000	>100 000
1S, 2R(+)-efedrin	>100 000	>100 000
Escitalopram	>100 000	>100 000
Ethyl β-D-glukuronid	>100 000	>100 000
Etylmorfin	>100 000	>100 000
Fenfluramin	>100 000	>100 000
Fentanyl	>100 000	>100 000
Fluoxetin	>100 000	>100 000
Fluvoxamin	>100 000	>100 000
Gabapentin	>100 000	>100 000
Heroin	>100 000	>100 000
Hexobarbital	>100 000	>100 000
Hydrokodon	>100 000	>100 000
Hydromorfon	>100 000	>100 000
11-hydroxi-delta-9-THC	>100 000	>100 000
Ibuprofen	>100 000	>100 000
Imipramin	>100 000	>100 000
Indometacin	>100 000	>100 000
Ketamin	>100 000	>100 000
Lamotrigin	>100 000	>100 000
Levorfanoltartrat	>100 000	>100 000
Lidokain	>100 000	>100 000
Loperamid	>100 000	>100 000
LSD	>100 000	>100 000
Maprotilin	>100 000	>100 000
MDA	>100 000	>100 000
MDEA	>100 000	>100 000
MDMA	>100 000	>100 000
Meperidin	>100 000	>100 000
Meprobamat	>100 000	>100 000
Metamizol	>100 000	>100 000
Metformin	>100 000	>100 000
Metadon	>100 000	>100 000
S(+)-metamfetamin	>100 000	>100 000
Metakvalon	>100 000	>100 000
Metylfenidat	>100 000	>100 000

Förening	Sammanfatt koncentration som ungefär motsvarar brytpunkten för 100 ng/mL	Sammanfatt koncentration som ungefär motsvarar brytpunkten för 200 ng/mL
Metoklopramid	>100 000	>100 000
Metoprolol	>100 000	>100 000
Mirtazapin	>100 000	>100 000
Morfin	>100 000	>100 000
Morfin-3-beta-glukuronid	>100 000	>100 000
Morfin-6-beta-glukuronid	>100 000	>100 000
Nalorfin	>100 000	>100 000
Naloxon	>100 000	>100 000
Naltrexon	>100 000	>100 000
Naproxen	>100 000	>100 000
Nefopam	>100 000	>100 000
N-desmetyltapentadol	>100 000	>100 000
Norbuprenorfin	>100 000	>100 000
Norkodein	>100 000	>100 000
Normorfin	>100 000	>100 000
Norpropoxifen	>100 000	>100 000
Norpseudoefedrin	>100 000	>100 000
Nortriptylin	>100 000	>100 000
Olanzapin	>100 000	>100 000
Omeprazol	>100 000	>100 000
Opipramol	>100 000	>100 000
Oxaprozin	13 000	25 000
Oxikodon	>100 000	>100 000
Oximorfon	>100 000	>100 000
Paraxantin	>100 000	>100 000
Paroxetin	>100 000	>100 000
PCP	>100 000	>100 000
Pentazokin	>100 000	>100 000
Pentobarbital	>100 000	>100 000
Fenobarbital	>100 000	>100 000
Fentermin	>100 000	>100 000
Fenylefrin	>100 000	>100 000
Fenylpropanolamin	>100 000	>100 000
Fenytoin	>100 000	>100 000
PMA	>100 000	>100 000
Prometazin	>100 000	>100 000
Propoxifen	>100 000	>100 000
Propranolol	>100 000	>100 000

Förening	Sammanfatt koncentration som ungefär motsvarar brytpunkten för 100 ng/mL	Sammanfatt koncentration som ungefär motsvarar brytpunkten för 200 ng/mL
Protipendyl	>100 000	>100 000
Protriptylin	>100 000	>100 000
R,R(-)-pseudoefedrin	>100 000	>100 000
S, S(+)-Pseudoefedrin	>100 000	>100 000
Quetiapin	>100 000	>100 000
Ramipril	>100 000	>100 000
Ranitidin	>100 000	>100 000
Ritalinsyra	>100 000	>100 000
Salicylsyra	>100 000	>100 000
Sekobarbital	>100 000	>100 000
Sertralin	>100 000	>100 000
Sufentanilcitrat	>100 000	>100 000
11-nor-9-karboxi-THC	>100 000	>100 000
Teofyllin	>100 000	>100 000
Tioridazin	>100 000	>100 000
Tianeptin	>100 000	>100 000
Trifluormetylfenylpiperazin	>100 000	>100 000
Trazodon	>100 000	>100 000
Trimipramin	>100 000	>100 000
Valproinsyra	>100 000	>100 000
Venlafaxin	>100 000	>100 000
Vortioxetin	>100 000	>100 000
Zaleplon	>100 000	>100 000
Zolpidemtartrat	>100 000	>100 000
Zopiklon	>100 000	>100 000

Endogena substanser

Höga koncentrationer av följande endogena substanser tillsattes i urin med tillsats av etizolam vid $\pm 25\%$ av brytpunktskoncentrationerna (75 ng/mL och 125 ng/mL för brytpunkten 100 ng/mL, 150 ng/mL och 250 ng/mL för brytpunkten 200 ng/mL). Endast interferens med borsyra observerades vid testning med ARK HS-analys Bensodiazepin II i både kvalitativa och semikvantitativa moder.

Substans	Koncentration Testad	Spetsad Etizolam-nivå	
		-25 % brytpunkt	+25 % brytpunkt
Aceton	1 000 mg/dL	Negativt	Positivt
Askorbinsyra	1 500 mg/dL	Negativt	Positivt
Bilirubin	2 mg/dL	Negativt	Positivt

Substans	Koncentration Testad	Spetsad Etizolam-nivå	
		-25 % brytpunkt	+25 % brytpunkt
Borsyra	1 % vikt/volym	Negativt	Negativt
Kreatinin	500 mg/dL	Negativt	Positivt
Etanol	1 000 mg/dL	Negativt	Positivt
Galaktos	10 mg/dL	Negativt	Positivt
Gammaglobulin	500 mg/dL	Negativt	Positivt
Glukos	2 000 mg/dL	Negativt	Positivt
Hemoglobin	115 mg/dL	Negativt	Positivt
Humant albumin	500 mg/dL	Negativt	Positivt
Oxalsyra	100 mg/dL	Negativt	Positivt
Riboflavin	7,5 mg/dL	Negativt	Positivt
Natriumazid	1 % vikt/volym	Negativt	Positivt
Natriumklorid	6 000 mg/dL	Negativt	Positivt
Natriumfluorid	1 % vikt/volym	Negativt	Positivt
Urea	6 000 mg/dL	Negativt	Positivt

Specifik vikt och pH

Urinprover med specifika viktvärden mellan 1,002 och 1,030 och pH-värden mellan 3,0 och 11,0 testades i närvaro av de två nivåerna av etizolam vid $\pm 25\%$ av brytpunktskoncentrationerna (75 ng/mL och 125 ng/mL för brytpunkten 100 ng/mL, 150 ng/mL och 250 ng/mL för brytpunkten 200 ng/mL). Ingen interferens observerades vid testning med ARK HS Bensodiazepin II-analys, både i kvalitativt och semikvantitativt läge.

Metodjämförelse

Sammanlagt etthundrasextiotre (163) oförändrade, ej förbehandlade med glukuronidas kliniska humanurinprover som inte var individuellt identifierbara analyserades för bensodiazepin vid de två brytpunkterna med ARK HS Bensodiazepin II-analys, både i kvalitativt och semikvantitativt läge, och resultaten jämfördes med LC-MS/MS. Konfirmerande LC-MS/MS-metod genomfördes av ett licensierat referenslaboratorium. I korthet innebär metoden att behandla prover med glukuronidas, lägga till interna standarder och injicera i en kolonn för LC-MS/MS. Detektionstoppar och deras kvantifieringsgränser (LoQ) i ng/ml är: 7-aminoklonazepam (5); alprazolam (1); hydroxialprazolam (1); lorazepam (10); diazepam (5); nordiazepam (5); oxazepam (5); temazepam (1); midazolam (1); hydroxymidazolam (1). Resultaten sammanfattas i tabellerna nedan, där LC-MS/MS-resultatet representerar summan över alla identifierade bensodiazepintoppar.

Alla ARK-positiva prover i denna studie bekräftades av LC-MS/MS ha bensodiazepinkoncentrationer på minst 20 ng/mL.

Metodjämförelse – brytpunkt 100 ng/mL

ARK-analysresultat	LC-MS/MS-resultat (ng/mL)			
	Mindre än 50 % av brytpunkten < 50 ng/mL	Mellan 50 % under brytpunkten och brytpunkten (50–99,9 ng/mL)	Mellan brytpunkten och 50 % över brytpunkten (100–149,9 ng/mL)	Lika med eller mer än 50 % över brytpunkten (≥ 150 ng/mL)
Negativt < 100 ng/mL	71	3	2	1*
Positivt (≥ 100 ng/mL)	8**	9	9	60

Prov-ID	ARK-analys (ng/mL)	LC-MS/MS (ng/mL)	Bensodiazepiner som förekommer vid LC-MS/MS
62*	96,3	216,9	Alprazolam; hydroxialprazolam
8**	118,2	39,1	7-aminoklonazepam
30**	661,8	26,4	Lorazepam
41**	183,8	23,9	Nordiazepam, oxazepam, temazepam
42**	466,3	27,1	Nordiazepam, oxazepam, temazepam
43**	520,1	23,5	Nordiazepam, oxazepam, temazepam
90**	> 3 000	46,0	Lorazepam

Prov-ID	ARK-analys (ng/mL)	LC-MS/MS (ng/mL)	Bensodiazepiner som förekommer vid LC-MS/MS
91**	192,3	28,4	Lorazepam
93**	340,6	29,6	Lorazepam

** Stark reaktivitet mot 7-aminoklonazepam, diazepam, lorazepamglukuronid, oxazepamglukuronid och temazepamglukuronid bidrog till de positiva resultat som erhöles med ARK HS bensodiazepin II-analys.

Metodjämförelse – brytpunkt 200 ng/mL

ARK-analysresultat	LC-MS/MS-resultat (ng/mL)			
	Under 50 % av brytpunkten (<100 ng/mL)	Mellan 50 % under brytpunkten och brytpunkten (100–199,9 ng/mL)	Mellan brytpunkten och 50 % över brytpunkten (200–299,9 ng/mL)	Lika med eller mer än 50 % över brytpunkten (≥ 300 ng/mL)
Negativt (< 200 ng/mL)	78	6	2	2 [†]
Positivt (≥ 200 ng/mL)	13 ^{††}	11	11	40

Prov-ID	ARK-analys (ng/mL)	LC-MS/MS (ng/mL)	Bensodiazepiner som förekommer vid LC-MS/MS
55 [†]	180,9	386,1	Alprazolam; hydroxyalprazolam
61 [†]	176,6	543,4	Alprazolam; hydroxyalprazolam
30 ^{††}	661,8	26,5	Lorazepam
35 ^{††}	1 620,1	90,3	Lorazepam
42 ^{††}	466,3	27,1	Diazepam, nordiazepam, oxazepam, temazepam
43 ^{††}	520,1	23,5	Nordiazepam, oxazepam, temazepam
47 ^{††}	1 291,9	66,3	Nordiazepam, oxazepam, temazepam
48 ^{††}	838,8	66,5	Nordiazepam, oxazepam, temazepam
72 ^{††}	1 117,9	75,4	Nordiazepam, oxazepam, temazepam
82 ^{††}	811,7	73,0	Nordiazepam, oxazepam, temazepam
90 ^{††}	> 3 000	46,0	Lorazepam
93 ^{††}	340,6	29,6	Lorazepam
94 ^{††}	1 124,9	60,6	Lorazepam
96 ^{††}	697,6	57,5	Lorazepam

Prov-ID	ARK-analys (ng/mL)	LC-MS/MS (ng/mL)	Bensodiazepiner som förekommer vid LC-MS/MS
97††	815,2	68,0	Lorazepam

†† Stark reaktivitet med diazepam, lorazepamglukuronid, oxazepamglukuronid och temazepamglukuronid bidrog till de positiva resultat som erhöles med ARK HS bensodiazepin II-analys.

12 Referenser

1. Katzung BG, ed. Basic and clinical pharmacology. 5:e utgåvan Norwalk, Conn: Appleton och Lange 1992.
2. Julien RM. A primer of drug action. 6:e utgåvan New York, NY: V.H Freeman & Co 1992.
3. Goodman and Gilman's The Pharmacological basis of therapeutics. 8:e utgåvan New York, NY: Pergamon Press, 1990.
4. Adams EH. Prevalence of prescription drug abuse: Data från National Institute on Drug Abuse. NY State J Med 199; 91 (tillägg 11): 32s-36s.
5. 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) / Anmärkningar.
6. Gonzales, E. et al. 2013. Stability of pain-related medications, metabolites, and illicit substances in urine. *Clinica Chimica Acta* **416**:80-85.

13 Varumärken

ARK™ är ett varumärke som tillhör ARK DIAGNOSTICS, INC.
Andra märkes- eller produktnamn är varumärken som tillhör respektive ägare.



ARK Diagnostics, Inc.
Fremont, CA 94538 USA

Reviderad i april 2023
1600-1026-00 utgåva 04