

ARK™ Pregabalin II Assay

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

Servizio Clienti


ARK Diagnostics, Inc.

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



Emergo Europe
Westervoortsedijk 60
6827 AT Arnhem
Paesi Bassi



MedEnvoy Switzerland
Gotthardstrasse 28
6302 Zug
Svizzera

Legenda dei simboli utilizzati

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

1 Denominazione

ARK™ Pregabalin II Assay

2 Finalità d'uso

ARK Pregabalin II Assay è un immunodosaggio previsto per la determinazione qualitativa e/o semiquantitativa di pregabalin in campioni di urina umana a una concentrazione di cutoff di 500 ng/mL. Il dosaggio è previsto per l'uso nei laboratori con analizzatori di chimica clinica automatizzati. Il presente dispositivo diagnostico *in vitro* può essere utilizzato esclusivamente su prescrizione.

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

Il dosaggio ARK Pregabalin II Assay fornisce soltanto un risultato analitico preliminare. Utilizzare un metodo chimico alternativo più specifico a conferma del risultato analitico positivo. Il metodo di conferma preferito è la gascromatografia-spettrometria di massa (GC-MS) o la cromatografia liquida-spettrometria di massa tandem (LC-MS/MS).¹ L'interpretazione di qualsiasi risultato analitico deve essere oggetto di considerazioni cliniche e del giudizio professionale medico, in particolare se i test preliminari hanno fornito risultati positivi.

3 Riassunto e spiegazione del test

In Europa, il pregabalin è approvato per il trattamento dell'epilessia (attacchi epilettici parziali), del dolore neuropatico e del disturbo d'ansia generalizzato.² Negli Stati Uniti, il pregabalin è approvato per il trattamento dell'epilessia (attacchi epilettici parziali), del dolore neuropatico associato al diabete, della nevralgia post erpetica e della fibromialgia.³ Il pregabalin non viene metabolizzato in modo significativo dall'organismo ma viene quasi esclusivamente escreto in forma immodificata nell'urina attraverso la filtrazione glomerulare.⁴

Il pregabalin è classificato come farmaco "schedule V" ai sensi della legge statunitense sulle sostanze controllate della Drug Enforcement Administration.⁵ Nell'Unione europea, il pregabalin è soggetto a prescrizioni particolari o restrizioni e un'avvertenza riguardante il potenziale abuso⁶⁻⁸ è stata aggiunta al Riassunto delle caratteristiche del prodotto nel giugno 2010.⁹

Il dosaggio ARK Pregabalin II Assay rileva l'eventuale presenza di pregabalin nei campioni di urina umana e fornisce un risultato positivo in presenza di concentrazioni del farmaco pari o superiori al cutoff.

4 Principi del metodo

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

5 Reagenti

REF	Descrizione del prodotto	Quantità/Volume
5059-0001-00	ARK Pregabalin II Assay Reagente R1 – Anticorpo/Substrato Anticorpi monoclonali di coniglio anti-pregabalin, glucosio-6-fosfato, nicotinamide adenina dinucleotide, sieroalbumina bovina, sodio azoturo e stabilizzanti	1 x 28 mL
	Reagente R2 – Enzima Derivato del pregabalin marcato con glucosio-6-fosfato deidrogenasi ricombinante (rG6PDH), tampone, sodio azoturo e stabilizzanti	1 x 14 mL

REF	Descrizione del prodotto	Quantità/Volume
5059-0001-01	ARK Pregabalin II Assay Reagente R1 – Anticorpo/Substrato Anticorpi monoclonali di coniglio anti-pregabalin, glucosio-6-fosfato, nicotinamide adenina dinucleotide, sieroalbumina bovina, sodio azoturo e stabilizzanti	1 X 115 mL
	Reagente R2 – Enzima Derivato del pregabalin marcato con glucosio-6-fosfato deidrogenasi ricombinante (rG6PDH), tampone, sodio azoturo e stabilizzanti	1 X 58 mL

Manipolazione e conservazione dei reagenti

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

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

6 Avvertenze e precauzioni

- Per uso diagnostico *in vitro*. Uso consentito esclusivamente su prescrizione.
- I reagenti **R1** e **R2** sono forniti come kit combinato e non devono essere utilizzati in modo intercambiabile con i reagenti contrassegnati da numeri di lotto differenti.
- Non utilizzare i reagenti dopo la data di scadenza.
- I reagenti contengono $\leq 0,09\%$ di sodio azoturo.

7 Prelievo e preparazione dei campioni per l'analisi

- Va utilizzato un campione di urina umana. Trattare come materiale potenzialmente infettivo.
- Raccogliere l'urina utilizzando coppette e procedure di campionamento standard. Prestare attenzione a preservare l'integrità chimica e fisica del campione di urina dal momento della raccolta fino all'esecuzione del dosaggio, ivi compreso il trasporto. Si consiglia di utilizzare campioni di urina freschi.
- Tappare il campione di urina subito dopo la raccolta, conservarlo in frigorifero a 2-8°C ed eseguire il dosaggio entro 7 giorni dalla raccolta. Se il dosaggio non viene eseguito entro 7 giorni, conservare il campione di urina congelato a -20°C.^{10,11}
- Per assicurare l'integrità del campione, non provocare la formazione di schiuma ed evitare cicli ripetuti di congelamento/scongelo.
- I campioni congelati vanno scongelati e miscelati accuratamente prima dell'analisi.
- Centrifugare i campioni molto torbidi o contenenti sostanze particolate visibili prima dell'analisi.
- L'intervallo pH consigliato per i campioni di urina va da 4,0 a 11,0.¹²
- Raccogliere un altro campione per il test se si sospetta un'adulterazione del campione. L'adulterazione dei campioni di urina può influire sui risultati del test.

8 Procedura

Materiali forniti

ARK Pregabalin II Assay – **REF** 5059-0001-00 o 5059-0001-01

Materiali necessari – forniti a parte

ARK Pregabalin II Calibrator – **REF** 5059-0002-00

Quality Controls – ARK Pregabalin II Control – **REF** 5059-0003-00

Strumenti

È possibile che i reagenti **R1** e **R2** debbano essere trasferiti in un contenitore del reagente specifico per l'analizzatore, prima dell'uso. Evitare la contaminazione crociata tra **R1** e **R2**. Per la manutenzione giornaliera fare riferimento al manuale d'impiego specifico dello strumento. Per la programmazione del dosaggio ARK Pregabalin II Assay consultare la scheda tecnica specifica dell'analizzatore o contattare il Servizio clienti.

Sequenza analitica

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

Risultati qualitativi

Utilizzare il calibratore C da 500 ng/mL come calibratore di cutoff per differenziare i campioni negativi da quelli positivi. Analizzare i controlli ARK Pregabalin II basso (250 ng/mL) e alto (750 ng/mL) rispettivamente come controllo negativo e positivo. Riportare i risultati analitici inferiori al valore del calibratore di cutoff come negativi. Riportare i risultati analitici pari o superiori al valore del calibratore di cutoff come positivi.

Risultati semiquantitativi

Eseguire una procedura di calibrazione a 5 punti; analizzare i calibratori in duplicato. Verificare la curva di calibrazione con i controlli di qualità basso (250 ng/mL) e alto (750 ng/mL) ARK Pregabalin II conformemente al piano per l'assicurazione della qualità stabilito dal proprio laboratorio. I campioni con risultati superiori al livello massimo del calibratore ARK Pregabalin II (2000 ng/mL) possono essere diluiti con ARK Pregabalin II Calibrator A (urina negativa) e rianalizzati.

Quando ripetere la calibrazione

- Ogni qualvolta venga utilizzato un nuovo numero di lotto dei reagenti
- Se indicato dai risultati del controllo di qualità
- Se richiesto dai protocolli di laboratorio standard
- Una curva di calibrazione memorizzata è valida per almeno 6 giorni sulla base dei dati a sostegno.

Controllo di qualità (CQ) e calibrazione

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

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

Nella modalità qualitativa il controllo basso deve essere negativo e il controllo alto deve essere positivo rispetto al calibratore di cutoff pari a 500 ng/mL.

9 Risultati e valori previsti

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

Analisi qualitativa - Risultati negativi

Un campione con un risultato inferiore al valore del calibratore ARK Pregabalin II Calibrator C di cutoff viene interpretato come negativo: il campione non contiene pregabalin o le concentrazioni di pregabalin presenti nel campione sono inferiori al livello cutoff per questo dosaggio.

Analisi qualitativa - Risultati positivi

Un campione con un risultato pari o superiore al valore del calibratore ARK Pregabalin II Calibrator C di cutoff viene interpretato come positivo ad indicare la presenza di pregabalin.

Analisi semiquantitativa

I risultati semiquantitativi per i campioni positivi consentono al laboratorio di determinare una diluizione appropriata dei campioni per il metodo di conferma. I risultati semiquantitativi consentono altresì al laboratorio di stabilire le procedure di controllo di qualità e di valutare la riproducibilità. I campioni con risultati superiori al livello massimo del calibratore ARK Pregabalin II (2000 ng/mL) possono essere diluiti con ARK Pregabalin II Calibrator A (urina negativa) e rianalizzati.

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

10 Limiti

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

11 Caratteristiche specifiche di prestazione

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

Precisione

Campioni di urina umana negativi, privi di pregabalin, sono stati addizionati con pregabalin (0,0 - 1000,0 ng/mL). Ciascun livello è stato analizzato in quadruplicato due volte al giorno per 20 giorni (n = 160) e valutato sia qualitativamente che semiquantitativamente. I risultati sono riassunti nelle tabelle sottostanti.

Precisione qualitativa

Urina umana (ng/mL)	Cutoff (%)	N. di determinazioni	Risultati di precisione qualitativa
0,0	-100	160	160 negativi
125,0	-75	160	160 negativi
250,0	-50	160	160 negativi
375,0	-25	160	160 negativi
500,0	Cutoff	160	18 negativi/ 142 positivi
625,0	+25	160	160 positivi
750,0	+50	160	160 positivi
875,0	+75	160	160 positivi
1000,0	+100	160	160 positivi

Precisione semiquantitativa

Urina umana (ng/mL)	Cutoff % relativo	N. di risultati	Media (ng/mL)	Risultati di precisione semiquantitativa
0,0	-100	160	2,6	160 negativi
125,0	-75	160	133,6	160 negativi
250,0	-50	160	263,3	160 negativi
375,0	-25	160	392,3	160 negativi
500,0	Cutoff	160	525,3	19 negativi/ 141 positivi
625,0	+25	160	645,8	160 positivi
750,0	+50	160	786,6	160 positivi
875,0	+75	160	882,6	160 positivi
1000,0	+100	160	1048,3	160 positivi

Recupero analitico

Il recupero nell'intervallo del dosaggio è stato valutato utilizzando la modalità semiquantitativa. Campioni di urina umana negativi, privi di pregabalin sono stati addizionati con 2400,0 ng/mL di pregabalin e sono state eseguite delle diluizioni proporzionali con urina umana priva di pregabalin. Le concentrazioni di pregabalin sono risultate comprese tra 50,0 e 2000,0 ng/mL. Ad ogni livello, il recupero percentuale è stato calcolato sulla base della concentrazione media (N=6) rispetto alla concentrazione prevista. I risultati sono riassunti nella tabella sottostante.

Concentrazione teorica (ng/mL)	Concentrazione media (ng/mL)	Recupero (%)
50,0	56,6	113,2
100,0	110,1	110,1
200,0	195,0	97,5
300,0	313,1	104,4
400,0	412,3	103,1
600,0	628,5	104,8
800,0	845,9	105,7
1000,0	1054,3	105,4
1200,0	1274,3	106,2
1600,0	1665,2	104,1
2000,0	2127,7	106,4

Specificità analitica

Gabapentin e amioacidi

Il dosaggio ARK Pregabalin II Assay rileva il pregabalin nell'urina umana. Il pregabalin subisce un metabolismo trascurabile nell'uomo.¹³

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

La tabella sottostante riporta il gabapentin e gli L-aminoacidi che hanno prodotto un risultato negativo alla concentrazione analizzata e che non hanno fornito una risposta equivalente al cutoff di 500 ng/mL. Se un campione contiene più di un composto rilevato dal dosaggio, concentrazioni inferiori a quelle riportate nella seguente tabella si possono combinare e fornire un valore pari o superiore al calibratore di cutoff. I dati riportati sono rappresentativi delle prestazioni tipiche di questo dosaggio.

Composto	Concentrazione analizzata (ng/mL)	Risultato metodica semiquantitativa (positivo/negativo)	Risultato metodica qualitativa (positivo/negativo)
Gabapentin	5.000.000	Negativo	Negativo
L-alanina	200.000	Negativo	Negativo
L-arginina	200.000	Negativo	Negativo
L-asparagina	200.000	Negativo	Negativo
Acido L-aspartico	200.000	Negativo	Negativo
L-cisteina	200.000	Negativo	Negativo
Acido L-glutammico	200.000	Negativo	Negativo
L-glutammina	200.000	Negativo	Negativo
L-glicina	200.000	Negativo	Negativo
L-istidina	200.000	Negativo	Negativo
L-isoleucina	200.000	Negativo	Negativo
L-leucina	200.000	Negativo	Negativo
L-lisina	200.000	Negativo	Negativo
L-metionina	200.000	Negativo	Negativo
L-fenilalanina	200.000	Negativo	Negativo
L-prolina	200.000	Negativo	Negativo
L-serina	200.000	Negativo	Negativo
L-treonina	200.000	Negativo	Negativo
L-triptofano	200.000	Negativo	Negativo
L-tirosina	200.000	Negativo	Negativo
L-valina	200.000	Negativo	Negativo

Composti strutturalmente non correlati

I seguenti composti strutturalmente non correlati sono stati aggiunti a urina umana negativa, priva di pregabalin e analizzati con il dosaggio ARK Pregabalin II Assay. I risultati sono stati valutati sia qualitativamente che semiquantitativamente. I composti alle concentrazioni elencate nella tabella seguente sono risultati negativi all'analisi con il dosaggio ARK Pregabalin II Assay.

Composto	Concentrazione analizzata (ng/mL)
Acido acetilsalicilico	500.000
6-acetilmorfina	100.000
Amitriptilina	100.000
Amoxicillina	100.000
Amfetamina	200.000
Benzoilecgonina	100.000
Caffeina	500.000
Carbamazepina	100.000
Clorpromazina	100.000
Cimetidina	100.000
Clomipramina	100.000
Codeina	100.000
Desipramina	100.000
Destrometorfano	200.000
Diidrococaina	100.000

Composto	Concentrazione analizzata (ng/mL)
Doxepina	200.000
1R,2S(-) Efedrina	100.000
1S,2R(+) Efedrina	100.000
Fentanil	100.000
Fluoxetina	100.000
Flufenazina	100.000
Eroina	100.000
Idrocodone	100.000
Idromorfone	100.000
Imipramina	100.000
Levorfanolo	50.000

Interferenza – Sostanze endogene

Concentrazioni elevate delle seguenti sostanze endogene sono state aggiunte all'urina addizionata con pregabalin (\pm 50% della concentrazione di cutoff). I risultati sono stati valutati sia qualitativamente che semiquantitativamente. Non è stata osservata alcuna interferenza all'analisi con il dosaggio ARK Pregabalin II Assay.

Composto	Concentrazione analizzata	250 ng/mL (-50% cutoff)	750 ng/mL (+50% cutoff)
Acetone	1000 mg/dL	Negativo	Positivo
Acido ascorbico	1500 mg/dL	Negativo	Positivo
Bilirubina - non coniugata	2 mg/dL	Negativo	Positivo
Bilirubina - coniugata	2 mg/dL	Negativo	Positivo
Acido borico	1% p/v	Negativo	Positivo
Creatinina	500 mg/dL	Negativo	Positivo
Etanolo	1000 mg/dL	Negativo	Positivo
Galattosio	10 mg/dL	Negativo	Positivo
Glucosio	2000 mg/dL	Negativo	Positivo
Emoglobina	300 mg/dL	Negativo	Positivo
Albumina umana	500 mg/dL	Negativo	Positivo
Gammaglobuline umane	500 mg/dL	Negativo	Positivo
Acido ossalico	100 mg/dL	Negativo	Positivo
Riboflavina	7,5 mg/dL	Negativo	Positivo
Cloruro di sodio	6000 mg/dL	Negativo	Positivo
Urea	6000 mg/dL	Negativo	Positivo

Interferenza – Gravità specifica e pH

I campioni di urina con valori di gravità specifici compresi tra 1,002 e 1,030 e valori pH da 3,0 a 11,0 sono stati analizzati in presenza dei due livelli di pregabalin a \pm 50% della concentrazione di cutoff. I risultati sono stati valutati sia

qualitativamente che semiquantitativamente. Non è stata osservata alcuna interferenza all'analisi con il dosaggio ARK Pregabalin II Assay.

Confronto dei metodi

Un totale di centotrentatré (133) campioni clinici di urina umana non modificati non identificabili singolarmente sono stati analizzati per individuare il pregabalin con il dosaggio ARK Pregabalin II Assay sia nella modalità qualitativa che in quella semiquantitativa e i risultati sono stati confrontati con LC-MS/MS. I risultati sono riassunti nella tabella sottostante.

		LC-MS/MS	
		(+)	(-)
ARK Pregabalin II Assay (cutoff di 500 ng/mL)	(+)	67	0
	(-)	0	66

12 Bibliografia

1. Hawks R.L. 1986. Analytical methodology. In Hawks RL, Chiang CN, eds. Urine testing for drugs of abuse. NIDA Research Monograph. **73**:30-41.
2. Agenzia europea dei medicinali. Lyrica—summary of product characteristics. Disponibile all'indirizzo: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000546/WC500046602.pdf. Consultato il 2 luglio 2012.
3. U.S. Food and Drug Administration. Label approved on August 24, 2011, for Lyrica. Disponibile all'indirizzo: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/022488-s004-0211446s025lbl.pdf. Consultato il 2 luglio 2012.
4. Bockbrader H.N., et al. 2010. A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin. Clin Pharmacokinet. **49**:661–669.
5. Drug Enforcement Administration, Department of Justice. 2005. Schedules of controlled substances: Placement of pregabalin into schedule V. Final rule. Fed Regist. **70**:43633–43635.
6. Grosshans M., et al. 2013. Pregabalin abuse among opiate addicted patients. Eur J Clin Pharmacol. **69**:2021-2025.
7. Schifano F. 2014. Misuse and abuse of pregabalin and gabapentin: Cause for concern? In: CNS Drugs, Springer International Publishing, Switzerland.
8. Baird C., et al. 2014. Gabapentinoid abuse in order to potentiate the effect of methadone: A survey among substance misusers. European Addiction Research **20**:115-118.
9. Agenzia europea dei medicinali (EMA). Lyrica. Procedural steps taken after authorisation. Disponibile all'indirizzo: <http://www.ema.europa.eu/docs/en>

GB/document_library/EPAR - Procedural steps taken and scientific information after authorisation/ human/ 000546/WC500046604.pdf. Consultato il 21 febbraio 2019.

10. Cao, Z. et al. 2015. Simultaneous Quantitation of 78 Drugs and Metabolites in Urine with a Dilute-And-Shoot LC–MS-MS Assay. *Journal of Analytical Toxicology* **39**:335-346.
11. Department of Health and Human Services (DHHS), Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Mandatory Guidelines for Federal Workplace Drug Testing Programs. *Federal Register* / Vol. 69, No. 71 / Tuesday, April 13, 2004 (Effective Date: November 1, 2004) / Notices.
12. Department of Health and Human Services (DHHS), Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Mandatory Guidelines for Federal Workplace Drug Testing Programs. *Federal Register* / Vol. 82, No. 13 / Monday, January 23, 2017 (Effective Date: October 1, 2017) / Notices.
13. Ben-Menachem E. 2004. Pregabalin Pharmacology and Its Relevance to Clinical Practice. *Epilepsia* **45**(Suppl. 6):13-18.

13 Marchi commerciali

ARKTM è un marchio commerciale di ARK Diagnostics, Inc.

Altri marchi o nomi di prodotti sono marchi commerciali dei rispettivi proprietari.



ARK Diagnostics, Inc.
Fremont, CA 94538 USA

Revisione novembre 2023
1600-0909-00IT Rev 02