



ARK™ Zopiclone Assay

Bitte lesen Sie diese Packungsbeilage von ARK Diagnostics, Inc. für den ARK Zopiclone Assay vor der Verwendung sorgfältig durch und befolgen Sie die Anweisungen. Der Assay ist ein einfaches und schnelles Analyseverfahren zum Nachweis von Zopiclon in Urin. Die Zuverlässigkeit der Testergebnisse kann nur gewährleistet werden, wenn die Anweisungen in dieser Packungsbeilage genau befolgt werden.

Melden Sie alle schwerwiegenden Vorfälle im Zusammenhang mit diesem Produkt dem Hersteller und gegebenenfalls der zuständigen Behörde.

Kundenservice



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

SRN: US-MF-000023925



2797

EC REP

Emergo Europe
Westervoortsedijk 60
6827 AT Arnhem
The Netherlands

Verwendete Symbole

	Chargenbezeichnung	 YYYY-MM-DD	Verwendbar bis / Verfallsdatum
	Bestellnummer		Hersteller
	Autorisierte Vertretung	 2797	CE-Zeichen mit Kennnummer der Benannten Stelle
	<i>in-vitro</i> -diagnostisches Medizinprodukt	Rx Only	Verschreibungspflichtig
	Siehe Gebrauchsanweisung	 	Reagenz 1/Reagenz 2
	Temperaturbeschränkung		

1 Name

ARK Zopiclone Assay

2 Verwendungszweck

Der ARK Zopiclone Assay dient der qualitativen bzw. semi-quantitativen Bestimmung von Zopiclon in Humanurin bei einer Cut-off-Konzentration von 10 ng/mL. Der Assay ist für die Verwendung im Labor auf klinisch-chemischen Analysensystemen vorgesehen.

Der semi-quantitative Modus ermöglicht es dem Labor, (1) eine geeignete Probenverdünnung für die Bestätigungsanalyse, wie z.B. Gaschromatographie/Massenspektrometrie (GC/MS) oder Flüssigchromatographie/Tandem-Massenspektrometrie (LC-MS/MS), zu ermitteln bzw. (2) entsprechende Qualitätskontrollverfahren zu etablieren.

Der ARK Zopiclone Assay liefert lediglich ein vorläufiges analytisches Testergebnis. Um ein abgesichertes positives analytisches Testergebnis zu erhalten, muss ein alternatives chemisches Verfahren eingesetzt werden. Die Bestätigungsverfahren der Wahl sind Gaschromatographie/Massenspektrometrie (GC/MS) oder Flüssigchromatographie/Tandem-Massenspektrometrie (LC-MS/MS). Jedes Drogentest-Ergebnis sollte klinisch betrachtet und professionell beurteilt werden, vor allem dann, wenn das vorläufige Testergebnis positiv ausfällt.

3 Zusammenfassung und Erläuterung des Tests

Zopiclon ist ein Schlafmittel, das zur Behandlung von Schlaflosigkeit verschrieben wird.¹ Das Medikament ist als racemisches Gemisch unter dem Markennamen Imovane sowie als S-Isomer, Eszopiclon, unter dem Markennamen Lunesta erhältlich. Zopiclon führt zu einer Dämpfung des zentralen Nervensystems und wird nach dem US Controlled Substances Act als kontrollierte Substanz der Klasse IV eingestuft.

Zopiclon gehört zu den "Z-Medikamenten", einer Gruppe von Sedativa und Hypnotika, und ist seit den 1980er Jahren klinisch verfügbar.¹ Zu den Z-Medikamenten gehören auch Zaleplon, Zolpidem und Eszopiclon. Chemisch betrachtet ist Zopiclon ein Cyclopyrrolon, eine Klasse von Nicht-Benzodiazepinen mit ähnlichen pharmakologischen Profilen wie die der Benzodiazepine. Wie bei Benzodiazepinen bindet sich das Wirkstoffmolekül im Körper an den Benzodiazepinrezeptor, wodurch die normale Übertragung des Neurotransmitters Gamma-Aminobuttersäure (GABA) verstärkt wird.² Die pharmakologischen Eigenschaften von Zopiclon sind hypnotisch, sedativ, anxiolytisch, antikonvulsiv und muskelentspannend. Am Tag nach der Einnahme von Zopiclon kann es zu Beeinträchtigungen bei Tätigkeiten kommen, die hohe Wachsamkeit erfordern.⁵ Die verschriebenen Dosierungen reichen von Tabletten mit 3,75 mg bis 7,5 mg.¹ Die Halbwertszeit von Zopiclon beträgt etwa 3,5 bis 6,5 Stunden.⁴ Der primäre Metabolismus von Zopiclon erfolgt in der Leber, wo es durch N-Demethylierung und N-Oxidation in den aktiven, demethylierten Metaboliten N-Desmethylzopiclon

bzw. den inaktiven Metaboliten Zopiclon-N-Oxid umgewandelt wird.⁴ Etwa 4% bis 5% des Wirkstoffs werden unverändert im Urin ausgeschieden.³

4 Grundlagen des Verfahrens

Der ARK Zopiclone Assay ist ein homogener Enzymimmunoassay, der spezifische Antikörper verwendet, um Zopiclon in Humanurin nachzuweisen. Der Assay basiert auf der Konkurrenz zwischen dem analytgekoppelten rekombinanten Enzym Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase (rG6PDH) und dem freien Wirkstoff in der Urinprobe um eine festgelegte Anzahl von Antikörper-Bindungsstellen. Ist kein freier Wirkstoff in der Probe vorhanden, bindet der polyklonale Kaninchen-Antikörper gegen Zopiclon an das mit rG6PDH markierte Zopiclon und führt zu einer Abnahme der Enzymaktivität. Ist Zopiclon in der Probe vorhanden, steigt die Enzymaktivität an. Sie steht in direktem Zusammenhang mit der Zopiclon-Konzentration. Das endogene G6PDH hat keinen störenden Einfluss auf die Ergebnisse, da das Koenzym NAD lediglich mit dem bakteriellen Enzym des Assays interagiert. Die Enzymaktivität wird spektralphotometrisch bei 340 nm durch Messung der Umwandlung von Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid (NAD) zu NADH bestimmt.

5 Reagenzien

REF	Produktbeschreibung	Menge / Volumen
5043-0001-00	ARK Zopiclone Assay Reagenz R1 – Antikörper/Substrat Polyklonale Antikörper gegen Zopiclon, Glucose-6-Phosphat, Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid, bovines Serumalbumin, Natriumazid und Stabilisatoren	1 X 28 mL
	Reagenz R2 – Enzym Mit rekombinanter Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase (rG6PDH) gekoppeltes Zopiclon-Derivat, bovines Serumalbumin, Puffer, Natriumazid und Stabilisatoren	1 X 14 mL

Lagerung und Handhabung der Reagenzien

Die ARK Zopiclone Assay Reagenzien werden flüssig und gebrauchsfertig geliefert. Sie können direkt aus dem Kühlschrank verwendet werden. Wenn die Reagenzien nicht in Gebrauch sind, müssen sie bei 2-8 °C (36-46 °F) aufrecht und mit verschlossener Schraubkappe gelagert werden. Die Reagenzien bleiben bis zum Verfallsdatum auf dem Etikett stabil, wenn sie gemäß Anleitung gelagert werden. Frieren Sie die Reagenzien nicht ein. Vermeiden Sie eine längere Einwirkung von Temperaturen über 32 °C (90 °F). **Eine unsachgemäße Lagerung der Reagenzien kann die Testleistung beeinflussen.**

Die ARK Zopiclone Produkte enthalten ≤ 0,09 % Natriumazid. Zur Vorsicht sollten alle betroffenen Leitungen, auch die der verwendeten Geräte, mit ausreichend Wasser gespült werden, um eine mögliche Ansammlung explosiver Metallazide zu verhindern. Bei den übrigen Assay-Komponenten ist keine besondere Handhabung erforderlich.

6 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- Nur für die *in-vitro*-diagnostische Anwendung. Nur für die professionelle Anwendung im Labor.
- Verschreibungspflichtig. *Achtung: Nach US-Bundesrecht darf dieses Testsystem nur von einem zugelassenen Arzt oder auf dessen Anordnung verkauft werden.*
- Die Reagenzien **R1** und **R2** werden als zusammengehörendes Set geliefert und sollten nicht mit Reagenzien aus anderen Chargen gemischt werden.
- Nach Ablauf des Verfallsdatums sollten die Reagenzien nicht mehr verwendet werden.
- Die Reagenzien enthalten $\leq 0,09$ % Natriumazid.

7 Probenahme und Vorbereitung für die Analyse

- Jedes Labor ist selbst dafür verantwortlich, gemäß seinen Qualitätsverfahren eine geeignete Probe für die Analyse bereitzustellen.
- Als Probenmaterial wird Humanurin benötigt. Behandeln Sie die Proben als potenziell infektiös.
- Sammeln Sie den Urin in geeigneten Probengefäßen und befolgen Sie die üblichen Vorgehensweisen. Stellen Sie sicher, dass die chemische und physikalische Integrität der Urinprobe vom Zeitpunkt der Abnahme bis zum Zeitpunkt der Analyse sowie während des Transports gewahrt bleibt. Es wird empfohlen, stets frische Urinproben zu verwenden.
- **Verschließen Sie die Urinprobe direkt nach der Abnahme, lagern Sie sie gekühlt bei 2-8 °C (36-46 °F) und analysieren Sie die Probe innerhalb eines (1) Tages nach der Abnahme. Sollten Sie die Analyse innerhalb eines Tages nicht durchführen können, frieren Sie die Probe bei -20 °C für bis zu 2 Monate vor der Analyse ein.**⁶⁻⁹
- Vermeiden Sie Schaumbildung sowie wiederholtes Einfrieren und Auftauen, um die Probenintegrität vom Zeitpunkt der Abnahme bis zum Zeitpunkt der Analyse sicherzustellen.
- Die Bildung von Bläschen oder Schaum in der Probe kann zu falschen Ergebnissen führen und dazu, dass nicht ausreichend Probenmaterial zur Verfügung steht.
- Eingefrorene Proben müssen vor der Analyse aufgetaut und gründlich gemischt werden.
- Zentrifugieren Sie stark getrübe Proben bzw. Proben, die sichtbare Partikel enthalten, bevor Sie den Test durchführen.
- Jedes Labor sollte die verfügbare Literatur sowie interne Daten zur Probenstabilität konsultieren. Der empfohlene pH-Bereich für Urinproben liegt zwischen 4,0 – 8,0.^{6-7, 10} **Es wird empfohlen, jede Probe mit einem pH-Wert > 7,0 unverzüglich zu analysieren oder einzufrieren, um die Einwirkung der Raumtemperatur so kurz wie möglich zu halten.**

- Wenn Sie den Verdacht haben, dass die Probe verfälscht wurde, nehmen Sie eine weitere Probe ab. Die Verfälschung von Urinproben kann das Testergebnis beeinflussen.

8 Verfahren

Mitgeliefertes Material

ARK Zopiclone Assay – **REF** 5043-0001-00

Benötigtes Material – separat erhältlich

ARK Zopiclone Calibrator (Set) – **REF** 5043-0002-00

ARK Zopiclone Calibrator A (Negativ) – **REF** 5043-0002-01

ARK Zopiclone Calibrator C (Cut-off) – **REF** 5043-0002-02

ARK Zopiclone Control (7.5 ng/mL und 12.5 ng/mL) – **REF** 5043-0003-00

Analysensysteme

Die Reagenzien R1 und R2 müssen vor der Verwendung gegebenenfalls in gerätespezifische Reagenzgefäße umgefüllt werden. Vermeiden Sie dabei eine Kreuzkontamination von R1 und R2.

Viele automatisierte klinisch-chemische Analysensysteme mit photometrischer Messung bei 340 nm sind geeignet. Informationen zur Programmierung des ARK Zopiclone Assays finden Sie im gerätespezifischen Applikationsprotokoll. Dieses erhalten Sie von Ihrem Lieferanten bzw. vom ARK Kundenservice. Applikationsprotokolle mit CE-Kennzeichnung wurden vom Hersteller geprüft. Es liegt in der Verantwortung des Labors, für die Durchführung des Assays mit anderen Einstellungen oder anderen Analysensystemen die erforderlichen Validierungen zu veranlassen.

Informationen zur täglichen Wartung finden Sie im gerätespezifischen Benutzerhandbuch.

Testablauf

Informationen zur Durchführung bzw. Kalibration des Assays finden Sie im gerätespezifischen Benutzerhandbuch.

Qualitative Ergebnisse

Verwenden Sie den 10 ng/mL Calibrator C als Cut-off Calibrator, um negative von positiven Proben zu unterscheiden. Verwenden Sie die Low und High Controls als Negativ- bzw. Positiv-Kontrolle. Testergebnisse mit geringerer Enzymaktivität (in mA/min) im Vergleich zum Cut-off Calibrator gelten als negativ. Testergebnisse mit gleicher oder höherer Enzymaktivität (in mA/min) im Vergleich zum Cut-off Calibrator gelten als positiv.

Semi-quantitative Ergebnisse

Führen Sie eine 5-Punkt-Kalibration durch und messen Sie die Kalibratoren in Doppelbestimmung. Überprüfen Sie die Kalibrationskurve mit den ARK Zopiclone Assay Low und High Qualitätskontrollen gemäß dem in Ihrem Labor festgelegten Plan für die Qualitätssicherung. Proben mit Testergebnissen über dem höchsten

ARK Zopiclone Calibrator Level (40 ng/mL) können mit dem ARK Zopiclone Calibrator A (negativer Urin) verdünnt und erneut gemessen werden.

Gründe für eine erneute Kalibration

- Wenn eine neue Reagenzcharge verwendet wird
- Wenn die Ergebnisse der Qualitätskontrolle dies erfordern
- Wenn die Standard-Laborprotokolle dies erfordern.

Qualitätskontrolle (QC) und Kalibration

Jedes Labor sollte eigene QC-Verfahren für den ARK Zopiclone Assay etablieren. Alle Vorgaben für die Qualitätskontrollen und Messungen sollten unter Berücksichtigung der lokalen, Landes- oder Bundesvorschriften bzw. Akkreditierungsanforderungen befolgt werden.

Jedes Labor sollte für jede neue Kontrollcharge eigene Bereiche festlegen. Die Kontrollergebnisse sollten innerhalb der festgelegten Bereiche liegen, die durch laborinterne Verfahren und Richtlinien definiert wurden. Die ARK Zopiclone Control dient als Qualitätskontrolle für den ARK Zopiclone Assay.

Im qualitativen Modus sollte die Low Control bezogen auf den 10 ng/mL Cut-off Calibrator negativ und die High Control positiv sein.

9 Ergebnisse und erwartete Werte

Um ein bestätigtes positives Ergebnis zu erhalten, ist ein spezifisches Bestätigungsverfahren wie z.B. LC-MS/MS oder GC/MS erforderlich.

Qualitative Analyse – Negative Ergebnisse

Eine Probe, deren Wert (in mA/min) unter dem Wert (in mA/min) des ARK Zopiclone Cut-off Calibrators C liegt, wird als negativ interpretiert. Die Probe enthält entweder kein Zopiclon oder lediglich in einer Konzentration unterhalb des Cut-off Wertes, der für diesen Assay verwendet wurde.

Qualitative Analyse – Positive Ergebnisse

Eine Probe, deren Wert (in mA/min) gleich ist wie der Wert (in mA/min) des ARK Zopiclone Cut-off Calibrators C oder darüber liegt, wird als positiv interpretiert und weist darauf hin, dass sie Zopiclon enthält.

Die mit diesem Test erzielten Ergebnisse sollten stets im Zusammenhang mit der Krankengeschichte des Patienten, dem klinischen Erscheinungsbild sowie anderen Befunden interpretiert werden.

Semi-quantitative Analyse

Die tatsächliche Zopiclon-Konzentration lässt sich mit diesem Assay nicht ermitteln. Semi-quantitative Ergebnisse für positive Proben ermöglichen dem Labor, die geeignete Probenverdünnung für die Bestätigungsanalyse zu ermitteln. Semi-quantitative Ergebnisse erlauben dem Labor außerdem, Qualitätskontrollverfahren zu etablieren und die Reproduzierbarkeit zu beurteilen. Proben mit Testergebnissen über dem höchsten ARK Zopiclone Calibrator Level (40 ng/mL) können mit dem ARK Zopiclone Calibrator A (negativer Urin) verdünnt und erneut getestet werden.

Die mit diesem Test erzielten Ergebnisse sollten stets im Zusammenhang mit der Krankengeschichte des Patienten, dem klinischen Erscheinungsbild sowie anderen Befunden interpretiert werden, insbesondere dann, wenn das Testergebnis positiv ausfällt.

10 Grenzen des Verfahrens

- Dieser Assay ist nur für die Verwendung mit Humanurin vorgesehen.
- Die ARK Zopiclone Assay Reagenzien, ARK Zopiclone Kalibratoren und ARK Zopiclone Kontrollen wurden als Set entwickelt. Werden Produkte ausgetauscht, kann die Performance nicht mehr gewährleistet werden.
- Ein positives Ergebnis mit dem ARK Zopiclone Assay weist lediglich darauf hin, dass Zopiclon in der Probe vorhanden ist, und korreliert nicht notwendigerweise mit der physiologischen oder psychologischen Wirkung.
- **Verwenden Sie keine Borsäure als Konservierungsmittel.**
- Berücksichtigen Sie bei der Interpretation der Ergebnisse, dass Urinkonzentrationen aufgrund von Flüssigkeitszufuhr und weiteren Faktoren stark variieren können.
- Auch Substanzen, die in der Spezifitätsstudie nicht untersucht wurden, können den Test beeinflussen und zu falschen Ergebnissen führen.

11 Spezifische Leistungsmerkmale

Die folgenden Leistungsmerkmale wurden mit dem ARK Zopiclone Assay auf einem automatisierten klinisch-chemischen Analysensystem vom Typ Beckman Coulter AU680® ermittelt.

Präzision

Analyt-freier, negativer Humanurin wurde mit Zopiclon (0 bis 20 ng/mL) dotiert. Jeder Level wurde in Vierfachbestimmung zweimal täglich über 20 Tage (N=160) getestet und qualitativ bzw. semi-quantitativ ausgewertet. Die Ergebnisse werden in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Qualitative Präzision

Zopiclone (ng/mL)	Relativer Cut-off in %	# Ergebnisse	Ergebnisse
0.0	-100	160	160 Negativ
2.5	-75	160	160 Negativ
5.0	-50	160	160 Negativ
7.5	-25	160	160 Negativ
10.0	Cut-off	160	115 Negativ; 45 Positiv
12.5	+25	160	160 Positiv
15.0	+50	160	160 Positiv
17.5	+75	160	160 Positiv
20.0	+100	160	160 Positiv

Semi-quantitative Präzision

Zopiclone (ng/mL)	Relativer Cut-off in %	# Ergebnisse	Mittelwert (ng/mL)	Ergebnisse
0.0	-100	160	0.2	160 Negativ
2.5	-75	160	2.6	160 Negativ
5.0	-50	160	5.0	160 Negativ
7.5	-25	160	7.3	160 Negativ
10.0	Cut off	160	9.8	123 Negativ; 37 Positiv
12.5	+25	160	12.4	160 Positiv
15.0	+50	160	15.0	160 Positiv
17.5	+75	160	17.7	160 Positiv
20.0	+100	160	20.1	160 Positiv

Analytische Wiederfindung

Analyt-freier, negativer Humanurin wurde über den Messbereich der semi-quantitativen Kalibrationskurve mit Zopiclon in unterschiedlichen Konzentrationen dotiert. Jede Probe wurde im semi-quantitativen Modus in fünf Wiederholungen gemessen. Der Durchschnittswert wurde zur Bestimmung der prozentualen Wiederfindungsrate im Vergleich zum erwarteten Wert herangezogen.

Erwarteter Wert (ng/mL)	Gemessener Wert (ng/mL)	Wiederfindung (%)
2.5	2.7	107.6
4.5	4.6	102.7
9	8.8	97.5
18	18.1	100.3
24	24.6	102.4
32	32.6	101.9
40	39.6	99.0

Analytische Spezifität

Alle getesteten Substanzen wurden analyt-freiem, negativen Humanurin hinzugefügt und mit dem ARK Zopiclone Assay sowohl qualitativ als auch semi-quantitativ gemessen.

Die Kreuzreaktivität von Zopiclon und seinen Metaboliten wurde bewertet. Dabei wurde analyt-freier, negativer Humanurin mit diesen Substanzen dotiert und anhand der Dosis-Wirkungs-Beziehung ausgewertet, um die ungefähre Äquivalenz zum Zopiclon Cut-off von 10 ng/mL zu bestimmen. Diese Konzentrationen wurden verwendet, um den Prozentsatz der Kreuzreaktivität gemäß der folgenden Formel zu ermitteln:

Kreuzreaktivität in % = (Cut-off-Konzentration / Konzentration, die ungefähr dem Cut-off-Wert von 10 ng/mL entspricht) X 100

Bei Substanzen, die kein positives Ergebnis erzielten, wurde die höchste getestete Konzentration zur Berechnung der prozentualen Kreuzreaktivität herangezogen.

Kreuzreaktivität der Zopiclon-Metaboliten und Z-Medikamente

Substanz	Konzentration ungefähr äquivalent zum Cut-off (ng/mL)	Kreuzreaktivität (%)
Eszopiclon-N-Oxid	4.3	232.6
Eszopiclon	4.7	212.8
N-Desmethyleszopiclon	9.5	105.3
N-Desmethylzopiclon	11.1	90.1
Zopiclon-N-Oxid	11.1	90.1
(R) – Zopiclon	106.1	9.4
ACP (2-Amino-5-Chlorpyridin)	>100,000	<0.01
Zaleplon	>100,000	<0.01
Zolpidem	>100,000	<0.01

Die folgenden Benzodiazepin-Verbindungen ergaben bei den mit dem ARK Zopiclone Assay getesteten Konzentrationen ein negatives Ergebnis.

Kreuzreaktivität mit Benzodiazepin-Verbindungen

Verbindung	Getestete Konzentration (ng/mL)	Verbindung	Getestete Konzentration (ng/mL)
Alpha-Hydroxyalprazolam	100,000	Flunitrazepam	100,000
Alpha-Hydroxymidazolam	100,000	Flurazepam	100,000
Alpha-Hydroxytriazolam	100,000	Halazepam	100,000
2-Hydroxyethylflurazepam	100,000	Ketazolam	100,000
3-Hydroxyflunitrazepam	100,000	Loprazolam	100,000
3-Hydroxyphenazepam	100,000	Lorazepam	100,000
4-Hydroxyalprazolam	100,000	Lorazepam Glucuronid	100,000
7-Aminoclonazepam	100,000	Lormetazepam	100,000
7-Aminoflunitrazepam	100,000	Meclonazepam	100,000
7-Aminonimetazepam	100,000	Medazepam	100,000
7-Aminonitrazepam	100,000	Midazolam	100,000
Alprazolam	100,000	N-Desmethyloclobazam	100,000
Bromazepam	100,000	N-Desmethylflunitrazepam	100,000
Chlordiazepoxid	100,000	Nimetazepam	100,000
Clobazam	100,000	Nitrazepam	100,000
Clonazepam	100,000	Norchlordiazepoxid	100,000
Clonazolam	100,000	Nordiazepam	100,000
Clorazepat	100,000	Oxazepam	100,000
Delorazepam	100,000	Oxazepam Glucuronid	50,000*
Demoxepam	100,000	Phenazepam	100,000
Desalkylflurazepam	100,000	Prazepam	100,000

Deschloroetizolam	100,000	Pyrazolam	100,000
Diazepam	100,000	Temazepam	100,000
Diclazepam	100,000	Temazepam Glucuronid	50,000*
Estazolam	100,000	Tetrazepam	100,000
Flubromazepam	100,000	Triazolam	100,000
Flubromazolam	100,000		

*Eine hohe Wirkstoffkonzentration war im Handel nicht erhältlich

Die folgenden strukturell nicht verwandten Substanzen zeigten bei den mit dem ARK Zopiclone Assay getesteten Konzentrationen ein negatives Ergebnis.

Strukturell nicht verwandte Substanzen

Substanz	Getestete Konzentration (ng/mL)	Substanz	Getestete Konzentration (ng/mL)
4-Brom-2,5-Dimethoxyphenethylamin	100,000	(+)-MDA	100,000
6-Acetylcodein	100,000	MDEA	100,000
6-Acetylmorphin	100,000	MDMA	100,000
Acetaminophen	500,000	Meperidin	100,000
Acetylsalicylsäure	500,000	Meprobamat	100,000
Amitriptylin	100,000	Methadon	100,000
Amobarbital	100,000	S (+)-Methamphetamin	100,000
S -(+)Amphetamin	100,000	Methaqualon	100,000
Benzoylecgonin	100,000	Methylphenidat	100,000
Benzylpiperazin	100,000	Mirtazapin	100,000
Buprenorphin	100,000	Morphin	100,000
Bupropion	100,000	Morphin-3-Glucuronid	100,000
Butabarbital	100,000	Morphin-6-Glucuronid	100,000
Koffein	100,000	Nalorphin	100,000
Carbamazepin	100,000	Naloxon	100,000
Chlorpromazin	100,000	Naltrexon	100,000
cis-Tramadol	100,000	Naproxen	100,000
Citalopram	100,000	Norbuprenorphin	100,000
Clomipramin	100,000	Norcodein	100,000
Cannabidiol	100,000	Normorphin	100,000
Cannabinol	100,000	Norpropoxyphen	100,000
Carisoprodol	100,000	Norpseudoephedrin	100,000
Cocain	100,000	Nortriptylin	100,000
Codein	100,000	Olanzapin	100,000
Cotinin	100,000	Opipramol	100,000
Cyclobenzaprin	100,000	Oxycodon	100,000
Delta-9-THC	100,000	Oxymorphon	100,000
Desipramin	100,000	Paraxanthin	100,000
N-Desmethyiltapentadol	100,000	Paroxetin	100,000
Dextromethorphan	100,000	PCP	100,000

Dihydrocodeine	100,000	Pentazocin	100,000
Diphenhydramin	100,000	Pentobarbital	100,000
Doxepin	100,000	Phentermin	100,000
Ecgonin	100,000	Phenobarbital	100,000
Ecgonin Methyl Ester	100,000	Phenylephedrin	100,000
EDDP	100,000	Phenylpropanolamin	100,000
1R,2S (-)-Ephedrin	100,000	Phenytoin	100,000
1S,2R (+)-Ephedrin	100,000	PMA	100,000
Escitalopram	100,000	Propoxyphen	100,000
Ethyl β -D-Glucuronid	100,000	Propranolol	100,000
Ethylmorphin	100,000	Prothipendyl	100,000
Fenfluramin	100,000	Protriptylin	100,000
Fentanyl	50,000	R, R (-)-Pseudoephedrin	100,000
Fluoxetin	100,000	S, S (+)-Pseudoephedrin	100,000
Fluvoxamin	100,000	Quetiapin	100,000
Heroin	100,000	Ranitidin	100,000
Hexobarbital	100,000	Ritalinsäure	100,000
Hydrocodon	100,000	Salicylsäure	100,000
Hydromorphon	100,000	Secobarbital	100,000
11-Hydroxy-Delta-9-THC	100,000	Sertralin	100,000
Ibuprofen	100,000	Sufentanil Citrat	100,000
Imipramin	100,000	11-Nor-9-Carboxy-THC	100,000
Indometacin	100,000	Theophyllin	100,000
Ketamin	100,000	Thioridazin	100,000
Lamotrigin	100,000	Trifluormethylphenylpiperazin	100,000
Levorphanol Tartrat	100,000	Trimipramin	100,000
Lidocain	100,000	Trazodon	100,000
LSD	100,000	Venlafaxin	100,000
Maprotilin	100,000	Vortioxetin	100,000

Interferenzen – Endogene Substanzen

Hohe Konzentrationen der folgenden endogenen Substanzen wurden mit Zopiclon dotiertem Urin hinzugefügt (\pm 25% der Cut-off-Konzentration). Bei der Untersuchung mit dem ARK Zopiclone Assay wurden keine Interferenzen beobachtet.

Substanz	Getestete Konzentration (mg/dL)	7.5 ng/mL (-25% Cut-off)	12.5 ng/mL (+25% Cut-off)
Aceton	1000	Negativ	Positiv
Ascorbinsäure	1500	Negativ	Positiv
Bilirubin	2	Negativ	Positiv
Borsäure	1 % w/v	Negativ	Positiv
Creatinin	500	Negativ	Positiv

Substanz	Getestete Konzentration (mg/dL)	7.5 ng/mL (-25% Cut-off)	12.5 ng/mL (+25% Cut-off)
Ethanol	1000	Negativ	Positiv
Galactose	10	Negativ	Positiv
Glucose	2000	Negativ	Positiv
Hämoglobin	500	Negativ	Positiv
Human Albumin	500	Negativ	Positiv
Oxalsäure	100	Negativ	Positiv
Human γ - Globulin	500	Negativ	Positiv
Riboflavin	7.5	Negativ	Positiv
NaCl	6000	Negativ	Positiv
Natriumfluorid	1% w/v	Negativ	Positiv
Urea	6000	Negativ	Positiv

Interferenzen – Spezifisches Gewicht und pH-Wert

Urinproben mit einem spezifischen Gewicht von 1,002 bis 1,024 sowie pH-Werten zwischen 3,0 und 11,0 wurden mit zwei Zopiclon-Werten bei $\pm 25\%$ der Cut-off-Konzentration gemessen. Bei der Untersuchung mit dem ARK Zopiclone Assay wurden bei Proben mit dem o.g. spezifischen Gewicht und pH-Werten zwischen 3,0 und 9,0 keine Interferenzen beobachtet. Bei Proben mit pH-Werten zwischen 10,0 und 11,0 wurden Interferenzen festgestellt, die auf den raschen Abbau von Zopiclon unter alkalischen Bedingungen zurückzuführen sind.

Methodenvergleich

Einhundertzehn (110) unverfälschte und individuell nicht identifizierbare klinische Urinproben wurden mit dem ARK Zopiclone Assay sowohl im qualitativen als auch im semi-quantitativen Modus gemessen und die Ergebnisse mit LC-MS/MS-Ergebnissen verglichen. Die Gesamtübereinstimmung zwischen der LC-MS/MS-Methode und dem ARK Zopiclone Assay betrug 99,1 %.

Qualitativer Methodenvergleich mit LC-MS/MS als Referenzmethode

		LC-MS/MS	
		(+)	(-)
ARK Zopiclone Assay	(+)	49	0
	(-)	1*	60

Semi-quantitativer Methodenvergleich mit LC-MS/MS als Referenzmethode

		LC-MS/MS	
		(+)	(-)
ARK Zopiclone Assay	(+)	49	0
	(-)	1*	60

**Zusammenfassung des abweichenden Ergebnisses*

Proben-ID	ARK Zopiclone Assay (Negativ/Positiv)	LC-MS/MS Zopiclone Negativ/Positiv	LC-MS/MS N-Desmethylzopiclon Negativ/Positiv
2004332496	Negativ	Negativ	Positiv

*Eine (1) Probe war mittels LC-MS/MS negativ für Zopiclon und positiv für N-Desmethylzopiclon (LOQ für N-Desmethylzopiclon: 1,4 ng/mL) und ergab im ARK Zopiclone Assay einen Wert von 6,3 ng/mL (negativ), bezogen auf den Cut-off-Wert von 10 ng/mL.

12 Literaturverzeichnis

1. Nevio Cimolai, Zopiclone: Is it a pharmacologic agent for abuse? Canadian Family Physician. Dec 2007, 53 (12) 2124-2129.
2. S. Ueki, Behavioral Pharmacology of Zopiclone, Sleep, Volume 10, Issue suppl_1, April 1987, Pages 1–6
3. Gaillot J, Heusse D, Houghton G, W, Marc Aurele J, Dreyfus J, F: Pharmacokinetics and Metabolism of Zopiclone. Pharmacology 1983;27(suppl 2):76-91. doi: 10.1159/000137914
4. Fernandez, C., Martin, C., Gimenez, F. et al. Clinical Pharmacokinetics of Zopiclone. Clin. Pharmacokinet. 29, 431–441 (1995).
5. Gunja, Naren. "The clinical and forensic toxicology of Z-drugs." Journal of medical toxicology: official journal of the American College of Medical Toxicology vol. 9,2 (2013): 155-62. doi:10.1007/s13181-013-0292-0

6. Nilsson GH, Kugelberg FC, Ahlner J, Kronstrand R. Quantitative analysis of zopiclone, N-desmethylzopiclone, zopiclone N-oxide and 2-amino-5-chloropyridine in urine using LC-MS-MS. *J Anal Toxicol.* 2014 Jul-Aug;38(6):327-34.
7. Mata DC. Stability of 26 Sedative Hypnotics in Six Toxicological Matrices at Different Storage Conditions. *J Anal Toxicol.* 2016 Oct;40(8):663-668.
8. Gonzales, E. et al. 2012. Stability of pain-related medications, metabolites, and illicit substances in urine. *Clinica Chimica Acta* **416**:80 – 85.
9. Dixon, R. B. et al. 2015. Stability of opioids and benzodiazepines in urine samples by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Journal of Analytical Science and Technology* **6**:17.
10. 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.*
11. Pesce, A., et al. 2011. Determination of medication cutoff values in a pain patient population. *J. Opioid Management* **7**(2):117-122.

13 Markenzeichen

ARKTM ist ein Markenzeichen von ARK Diagnostics, Inc.

Alle anderen Marken- oder Produktnamen sind Markenzeichen der jeweiligen Markeninhaber.



ARK Diagnostics, Inc.
Fremont, CA 94538 USA

Überarbeitet im Februar 2026
1600-1348-00DE Rev 03