


ARK™ Zopiclone Assay

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

Segnalare eventuali incidenti gravi avvenuti con il dispositivo al fabbricante e all'autorità competente appropriata, secondo i casi.

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
SRN: US-MF-000023925

CE
2797

EC REP

Emergo Europe
Westervoortsedijk 60
6827 AT Arnhem
The Netherlands

Legenda dei simboli utilizzati

	Codice del lotto	 YYYY-MM-DD	Utilizzare entro/Data di scadenza
	Numero di catalogo		Fabbricante
	Mandatario	CE 2797	Marchio CE con il numero di identificazione dell'organismo notificato
	Dispositivo medico-diagnostico <i>in vitro</i>	Rx Only	Uso consentito esclusivamente su prescrizione
	Consultare le istruzioni per l'uso	R1 R2	Reagente 1/Reagente 2
	Limiti di temperatura		

1 Denominazione

ARK Zopiclone Assay

2 Finalità d'uso

Il dosaggio ARK Zopiclone Assay è previsto per la determinazione qualitativa e semiquantitativa di zopiclone in campioni di urina umana a una concentrazione di cutoff di 10 ng/mL. Il dosaggio è previsto per l'uso nei laboratori con analizzatori di chimica clinica automatizzati.

La metodica 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 Zopiclone 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). 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

Lo zopiclone è un farmaco sedativo prescritto per il trattamento dell'insonnia.¹ Il farmaco è disponibile come miscela racemica, con il nome commerciale Imovane, nonché sotto forma di isomero S, l'eszopiclone, con il nome commerciale Lunesta. Lo zopiclone è un depressore del sistema nervoso centrale ed è classificato come sostanza controllata Schedule IV ai sensi della legge statunitense sulle sostanze controllate.

Lo zopiclone è un farmaco sedativo ipnotico appartenente alla classe dei cosiddetti "farmaci Z" ("Z drugs") ed è disponibile in commercio dagli anni '80.¹ Altri farmaci Z includono lo zaleplone, lo zolpidem e l'eszopiclone. Dal punto di vista chimico, lo zopiclone è un ciclopirrolone, una classe di farmaci non benzodiazepine con profili farmacologici simili alle benzodiazepine. Analogamente alle benzodiazepine, il legame nell'organismo avviene a livello del recettore delle benzodiazepine, aumentando la normale trasmissione del neurotrasmettitore acido gamma-aminobutirrico (GABA).² Dal punto di vista farmacologico, lo zopiclone svolge un'azione ipnotica, sedativa, ansiolitica, anticonvulsivante e miorilassante. Il giorno successivo all'assunzione dello zopiclone può verificarsi una difficoltà nello svolgimento delle attività che richiedono prontezza di riflessi.⁵ Le dosi prescritte variano da compresse da 3,75 mg a compresse da 7,5 mg.¹ L'emivita dello zopiclone è compresa approssimativamente tra 3,5 e 6,5 ore.⁴ Lo zopiclone viene principalmente metabolizzato nel fegato per N-demetilazione e N-ossidazione, che formano rispettivamente il metabolita attivo demetilato (N-

demetil zopiclone) e il metabolita inattivo, zopiclone N-ossido.⁴ Circa il 4-5% del farmaco è escreto nelle urine in forma immodificata.³

4 Principi del metodo

ARK Zopiclone Assay è un immunodosaggio enzimatico omogeneo. Il dosaggio utilizza anticorpi specifici in grado di rilevare lo zopiclone nell'urina umana. Il dosaggio è basato sulla competizione tra il farmaco marcato con glucosio-6-fosfato deidrogenasi ricombinante (rG6PDH) e il farmaco libero presente nel campione di urina, per un numero fisso di siti di legame anticorpale specifico. In assenza di farmaco libero nel campione, l'anticorpo policlonale di coniglio anti-zopiclone si lega al farmaco marcato con rG6PDH, determinando una riduzione dell'attività enzimatica. In presenza di zopiclone nel campione, l'attività enzimatica aumenta ed è direttamente correlata alla concentrazione di zopiclone. La G6PDH endogena non interferisce poiché il coenzima NAD agisce unicamente con l'enzima batterico usato nel dosaggio. L'attività enzimatica viene determinata spettrofotometricamente a 340 nm misurando la conversione della nicotinamide adenina dinucleotide (NAD) a NADH.

5 Reagenti

REF	Descrizione del prodotto	Quantità/Volume
5043-0001-00	ARK Zopiclone Assay Reagente R1 – Anticorpo/Substrato Anticorpi policlonali di coniglio anti-zopiclone, glucosio-6-fosfato, nicotinamide adenina dinucleotide, sieroalbumina bovina, sodio azoturo e stabilizzanti	1 x 28 mL
	Reagente R2 – Enzima Derivato di zopiclone marcato con glucosio-6-fosfato deidrogenasi ricombinante (rG6PDH), sieroalbumina bovina, tampone, sodio azoturo e stabilizzanti	1 x 14 mL

Manipolazione e conservazione dei reagenti

I reagenti ARK Zopiclone 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 (36-46°F), 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 (90°F). **Se i reagenti non vengono conservati correttamente, le prestazioni del dosaggio possono risultare compromesse.**

I prodotti ARK Zopiclone contengono ≤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*. Solo per uso professionale di laboratorio.
- Uso consentito esclusivamente su prescrizione. *Attenzione: conformemente alla normativa federale statunitense, la vendita del presente dispositivo è riservata esclusivamente ai medici o su prescrizione medica.*
- 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

- Spetta a ciascun laboratorio fornire un campione valido per l'analisi secondo le proprie procedure di qualità.
- 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 (36-46°F) ed eseguire il dosaggio entro 1 giorno dalla raccolta. Se il dosaggio non viene eseguito entro 1 giorno, conservare il campione di urina congelato a -20°C per un massimo di 2 mesi prima dell'analisi.**⁶⁻⁹
- Evitare la formazione di schiuma e ripetuti cicli di congelamento/scongelo per assicurare l'integrità del campione da quando viene prelevato fino a quando viene sottoposto al test.
- La presenza di bolle d'aria o schiuma nel campione può determinare un volume insufficiente di campione dispensato e causare la generazione di risultati errati.
- I campioni congelati vanno scongelati e miscelati accuratamente prima dell'analisi.
- Centrifugare i campioni molto torbidi o contenenti sostanze particolate visibili prima dell'analisi.
- Ciascun laboratorio deve fare riferimento alla letteratura disponibile e ai dati interni relativi alla stabilità dei campioni.
- L'intervallo pH consigliato per i campioni di urina va da 4,0 a 8,0.^{6-7,10}
Si raccomanda di analizzare o congelare immediatamente i campioni con pH >7,0 in modo da ridurre al minimo il tempo di permanenza a temperatura ambiente.

- 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 Zopiclone Assay – REF 5043-0001-00

Materiali necessari – forniti a parte

ARK Zopiclone Calibrator (set) – REF 5043-0002-00

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

ARK Zopiclone Calibrator C (cutoff) – REF 5043-0002-02

ARK Zopiclone Control (7,5 ng/mL e 12,5 ng/mL) – REF 5043-0003-00

Strumenti

È possibile che i reagenti R1 e R2 debbano essere trasferiti in appositi contenitori specifici per l'analizzatore prima dell'uso. Evitare la contaminazione crociata tra R1 e R2.

Il dosaggio può essere utilizzato su numerosi analizzatori di chimica clinica automatizzati con determinazione fotometrica a 340 nm. Consultare la scheda tecnica specifica dell'analizzatore per la programmazione del dosaggio ARK Zopiclone Assay, che può essere richiesta al distributore o al Servizio clienti ARK. Le schede dei protocolli di applicazione recanti il marchio CE sono state verificate dal fabbricante. Spetta al laboratorio eseguire tutte le procedure di validazione appropriate per l'utilizzo del dosaggio con altre impostazioni o altri analizzatori.

Per la manutenzione giornaliera fare riferimento al manuale d'impiego specifico dello strumento.

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 10 ng/mL come calibratore di cutoff per differenziare i campioni negativi da quelli positivi. Analizzare i controlli basso e alto rispettivamente come controllo negativo e positivo. Riportare i risultati analitici inferiori al valore (mA/min) del calibratore di cutoff come negativi. Riportare i risultati pari o superiori al valore (mA/min) 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 e alto del dosaggio ARK Zopiclone Assay, conformemente al piano per l'assicurazione della qualità stabilito dal laboratorio. I campioni con risultati superiori al livello

massimo del calibratore ARK Zopiclone (40 ng/mL) possono essere diluiti con ARK Zopiclone 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

Controllo di qualità (CQ) e calibrazione

Spetta ai laboratori stabilire le procedure CQ per il dosaggio ARK Zopiclone 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 Zopiclone Control è previsto per il controllo di qualità del dosaggio ARK Zopiclone Assay.

Nella modalità qualitativa il controllo basso deve essere negativo e il controllo alto deve essere positivo rispetto al calibratore di cutoff pari a 10 ng/mL.

9 Risultati e valori previsti

Per la conferma di un risultato positivo è necessario utilizzare un metodo di conferma più specifico, come LC-MS/MS o GC-MS.

Analisi qualitativa – Risultati negativi

Un campione con un valore (mA/min) inferiore al valore (mA/min) del calibratore ARK Zopiclone Calibrator C cutoff viene interpretato come negativo; il campione non contiene zopiclone o le concentrazioni di zopiclone presenti nel campione sono inferiori al livello di cutoff per questo dosaggio.

Analisi qualitativa – Risultati positivi

Un campione con un valore (mA/min) pari o superiore al valore (mA/min) del calibratore ARK Zopiclone Calibrator C cutoff viene interpretato come positivo ad indicare la presenza di zopiclone.

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

Analisi semiquantitativa

Non è possibile determinare la concentrazione effettiva di zopiclone con questo dosaggio. 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 Zopiclone (40 ng/mL) possono essere diluiti con ARK Zopiclone 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, specialmente se il risultato preliminare è positivo.

10 Limiti

- Il dosaggio è destinato unicamente all'impiego con urina umana.
- I reagenti del dosaggio ARK Zopiclone Assay e i calibratori e i controlli ARK Zopiclone 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 Zopiclone Assay indica soltanto la presenza di zopiclone e non è necessariamente correlato con l'entità degli effetti fisiologici e psicologici.
- **Non utilizzare acido borico come conservante.**
- 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 AU680® di Beckman Coulter utilizzando il dosaggio ARK Zopiclone Assay.

Precisione

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

Precisione qualitativa

Zopiclone (ng/mL)	Cutoff % relativo	N. di risultati	Risultati
0,0	-100	160	160 negativi
2,5	-75	160	160 negativi
5,0	-50	160	160 negativi
7,5	-25	160	160 negativi
10,0	Cutoff	160	115 negativi; 45 positivi
12,5	+25	160	160 positivi
15,0	+50	160	160 positivi
17,5	+75	160	160 positivi
20,0	+100	160	160 positivi

Precisione semiquantitativa

Zopiclone (ng/mL)	Cutoff % relativo	N. di risultati	Media (ng/mL)	Risultati
0,0	-100	160	0,2	160 negativi
2,5	-75	160	2,6	160 negativi
5,0	-50	160	5,0	160 negativi
7,5	-25	160	7,3	160 negativi
10,0	Cutoff	160	9,8	123 negativi; 37 positivi
12,5	+25	160	12,4	160 positivi
15,0	+50	160	15,0	160 positivi
17,5	+75	160	17,7	160 positivi
20,0	+100	160	20,1	160 positivi

Recupero analitico

Campioni di urina umana negativi, privi di farmaco sono stati addizionati con zopiclone nell'intervallo analitico della curva di calibrazione semiquantitativa. Ciascun campione è stato analizzato in replicato di 5 in modalità semiquantitativa e la media è stata utilizzata per determinare il recupero percentuale rispetto al valore previsto.

Valore previsto (ng/mL)	Valore osservato (ng/mL)	Recupero (%)
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

Specificità analitica

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

La reattività crociata di zopiclone e dei suoi metaboliti è stata valutata aggiungendo questi composti a urina umana negativa priva di farmaco ed è stata analizzata in base alla relazione dose-risposta per determinare l'equivalenza approssimativa al cutoff di 10 ng/mL di zopiclone. Queste concentrazioni sono state utilizzate per determinare la percentuale di reattività crociata secondo la formula:

Reattività crociata (%) = (concentrazione di cutoff / concentrazione approssimativamente equivalente al cutoff di 10 ng/mL) x 100

Per i composti che non hanno fornito un risultato positivo è stata utilizzata la concentrazione più elevata analizzata per calcolare la reattività crociata percentuale.

Reattività crociata dei metaboliti dello zopiclone e dei farmaci Z

Composto	Concentrazione approssimativa-mente equivalente al cutoff (ng/mL)	Reattività crociata (%)
Eszopiclone N-ossido	4,3	232,6
Eszopiclone	4,7	212,8
N-demetil eszopiclone	9,5	105,3
N-demetil zopiclone	11,1	90,1
Zopiclone n-ossido	11,1	90,1
(R) – zopiclone	106,1	9,4
ACP (2-ammino-5-cloropiridina)	>100.000	<0,01
Zaleplon	>100.000	<0,01
Zolpidem	>100.000	<0,01

I seguenti composti benzodiazepinici sono risultati negativi alle concentrazioni analizzate con il dosaggio ARK Zopiclone Assay.

Reattività crociata dei composti benzodiazepinici

Composto	Concentrazione analizzata (ng/mL)	Composto	Concentrazione analizzata (ng/mL)
Alfa-idrossi-alprazolam	100.000	Flunitrazepam	100.000
Alfa-idrossi-midazolam	100.000	Flurazepam	100.000
Alfa-idrossi-triazolam	100.000	Alazepam	100.000
2-idrossietilflurazepam	100.000	Ketazolam	100.000
3-idrossiflunitrazepam	100.000	Loprazolam	100.000
3-idrossifenazepam	100.000	Lorazepam	100.000
4-idrossialprazolam	100.000	Lorazepam glucuronide	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-demetil clobazam	100.000
Bromazepam	100.000	N-demetil flunitrazepam	100.000
Clordiazepossido	100.000	Nimetazepam	100.000
Clobazam	100.000	Nitrazepam	100.000
Clonazepam	100.000	Norclordiazepossido	100.000
Clonazolam	100.000	Nordiazepam	100.000

Clorazepato	100.000	Oxazepam	100.000
Delorazepam	100.000	Oxazepam glucuronide	50.000*
Demoxepam	100.000	Fenazepam	100.000
Desalchilflurazepam	100.000	Prazepam	100.000
Descloroetizolam	100.000	Pirazolam	100.000
Diazepam	100.000	Temazepam	100.000
Diclazepam	100.000	Temazepam glucuronide	50.000*
Estazolam	100.000	Tetrazepam	100.000
Flubromazepam	100.000	Triazolam	100.000
Flubromazolam	100.000		

*Il farmaco ad alta concentrazione non era disponibile in commercio.

I seguenti composti strutturalmente non correlati sono risultati negativi alle concentrazioni analizzate con il dosaggio ARK Zopiclone Assay.

Composti strutturalmente non correlati

Composto	Concentrazione analizzata (ng/mL)	Composto	Concentrazione analizzata (ng/mL)
4-bromo-2,5-dimetossifenetilamina	100.000	(+)-MDA	100.000
6-acetilcodeina	100.000	MDEA	100.000
6-acetilmorfina	100.000	MDMA	100.000
Acetaminofene	500.000	Meperidina	100.000
Acido acetilsalicilico	500.000	Meprobamato	100.000
Amitriptilina	100.000	Metadone	100.000
Amobarbital	100.000	S (+)-metamfetamina	100.000
S -(+)amfetamina	100.000	Metaqualone	100.000
Benzoilecgonina	100.000	Metilfenidato	100.000
Benzilpiperazina	100.000	Mirtazapina	100.000
Buprenorfina	100.000	Morfina	100.000
Bupropione	100.000	Morfina-3-glucuronide	100.000
Butabarbital	100.000	Morfina-6-glucuronide	100.000
Caffeina	100.000	Nalorfina	100.000
Carbamazepina	100.000	Naloxone	100.000
Clorpromazina	100.000	Naltrexone	100.000
cis-Tramadol	100.000	Naproxene	100.000
Citalopram	100.000	Norbuprenorfina	100.000
Clomipramina	100.000	Norcodeina	100.000
Cannabidiolo	100.000	Normorfina	100.000
Cannabinolo	100.000	Norpropofene	100.000
Carisoprodol	100.000	Norpseudoefedrina	100.000
Cocaina	100.000	Nortriptilina	100.000
Codeina	100.000	Olanzapina	100.000
Cotinina	100.000	Opipramolo	100.000
Ciclobenzaprina	100.000	Ossicodone	100.000

Delta-9-THC	100.000	Ossimorfone	100.000
Desipramina	100.000	Paraxantina	100.000
N-demetil tapentadolo	100.000	Paroxetina	100.000
Destrometorfano	100.000	PCP	100.000
Diidrocodeina	100.000	Pentazocina	100.000
Difenidramina	100.000	Pentobarbital	100.000
Doxepina	100.000	Fentermina	100.000
Ecgonina	100.000	Fenobarbital	100.000
Ecgonina metil estere	100.000	Fenilefedrina	100.000
EDDP	100.000	Fenilpropanolamina	100.000
1R,2S (-)-efedrina	100.000	Fenitoina	100.000
1S,2R (+)-efedrina	100.000	PMA	100.000
Escitalopram	100.000	Propossifene	100.000
Etil-β-D-glucuronide	100.000	Propranololo	100.000
Etilmorfina	100.000	Protipendil	100.000
Fenfluramina	100.000	Protriptilina	100.000
Fentanil	50.000	R, R (-)-pseudoefedrina	100.000
Fluoxetina	100.000	S, S (+)-pseudoefedrina	100.000
Fluvoxamina	100.000	Quetiapina	100.000
Eroina	100.000	Ranitidina	100.000
Esobarbital	100.000	Acido ritalinico	100.000
Idrocodone	100.000	Acido salicilico	100.000
Idromorfone	100.000	Secobarbitale	100.000
11-idrossi-delta-9-THC	100.000	Sertralina	100.000
Ibuprofene	100.000	Sufentanil citrato	100.000
Imipramina	100.000	11-nor-9-carbossi-THC	100.000
Indometacina	100.000	Teofillina	100.000
Ketamina	100.000	Tioridazina	100.000
Lamotrigina	100.000	Trifluorometilfenilpiperazina	100.000
Levorfanolo tartrato	100.000	Trimipramina	100.000
Lidocaina	100.000	Trazodone	100.000
LSD	100.000	Venlafaxina	100.000
Maprotilina	100.000	Vortioxetina	100.000

Interferenza – Sostanze endogene

Concentrazioni elevate delle seguenti sostanze endogene sono state aggiunte all'urina addizionata con zopiclone (\pm 25% della concentrazione di cutoff). Non è stata osservata alcuna interferenza all'analisi con il dosaggio ARK Zopiclone Assay.

Composto	Concentrazione analizzata (mg/dL)	7,5 ng/mL (-25% cutoff)	12,5 ng/mL (+25% cutoff)
Acetone	1000	Negativo	Positivo
Acido ascorbico	1500	Negativo	Positivo

Composto	Concentrazione analizzata (mg/dL)	7,5 ng/mL (-25% cutoff)	12,5 ng/mL (+25% cutoff)
Bilirubina	2	Negativo	Positivo
Acido borico	1% p/v	Negativo	Positivo
Creatinina	500	Negativo	Positivo
Etanolo	1000	Negativo	Positivo
Galattosio	10	Negativo	Positivo
Glucosio	2000	Negativo	Positivo
Emoglobina	500	Negativo	Positivo
Albumina umana	500	Negativo	Positivo
Acido ossalico	100	Negativo	Positivo
γ-globuline umane	500	Negativo	Positivo
Riboflavina	7,5	Negativo	Positivo
NaCl	6000	Negativo	Positivo
Fluoruro di sodio	1% p/v	Negativo	Positivo
Urea	6000	Negativo	Positivo

Interferenza – Gravità specifica e pH

I campioni di urina con valori di gravità specifica compresi tra 1,002 e 1,024 e valori pH da 3,0 a 11,0 sono stati analizzati in presenza dei due livelli di zopiclone a $\pm 25\%$ della concentrazione di cutoff. Non è stata osservata alcuna interferenza con i campioni con valori di gravità specifica e valori pH compresi tra 3,0 e 9,0 all'analisi con il dosaggio ARK Zopiclone Assay. L'interferenza è stata osservata nei campioni con valori pH da 10,0 a 11,0 a causa della rapida degradazione dello zopiclone in condizioni alcaline.

Confronto dei metodi

Centodieci (110) campioni clinici di urina non modificati non identificabili singolarmente sono stati analizzati con il dosaggio ARK Zopiclone Assay sia nella modalità qualitativa che in quella semiquantitativa e i risultati sono stati confrontati con LC-MS/MS. La concordanza totale tra LC-MS/MS e il dosaggio ARK Zopiclone Assay è risultata pari al 99,1%.

Confronto del metodo qualitativo con LC-MS/MS come metodo di riferimento

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

Confronto del metodo semiquantitativo con LC-MS/MS come metodo di riferimento

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

**Sintesi risultati discordanti*

ID campione	ARK Zopiclone Assay (negativo/positivo)	LC-MS/MS Zopiclone negativo/positivo	LC-MS/MS N-demetil zopiclone negativo/positivo
2004332496	Negativo	Negativo	Positivo

*Un (1) campione è risultato negativo allo zopiclone e positivo all'N-demetil zopiclone con il metodo LC-MS/MS (LOQ dell'N-demetil zopiclone di 1,4 ng/mL) e pari a 6,3 ng/mL (negativo) con il dosaggio ARK Zopiclone Assay rispetto al cutoff di 10 ng/mL.

12 Bibliografia

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 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 febbraio 2026
1600-1348-00IT Rev 03