



Psychiatry Clozapine Assay Kit

(Kit de análisis de clozapina Psychiatry)

USO PREVISTO

Con receta médica

Psychiatry Clozapine Assay Kit está indicado para la medición cuantitativa *in vitro* de clozapina en plasma y suero humano usando analizadores de química clínica automatizados. Las mediciones obtenidas se utilizan para monitorizar la adherencia del paciente al tratamiento con clozapina, con el fin de garantizar un tratamiento adecuado.

RESUMEN Y EXPLICACIÓN DEL ANÁLISIS

La clozapina, 8-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)-5H-dibenzo [b,e] [1,4] diazepina, es un agente antipsicótico atípico derivado de una dibenzodiazepina tricíclica empleado en la esquizofrenia resistente al tratamiento y en la reducción del comportamiento suicida en la esquizofrenia y en el trastorno esquizoafectivo.¹

La no adherencia al tratamiento es conocida en pacientes con trastorno mental grave.² Aunque la adherencia al tratamiento es crítica para el éxito de los resultados, es poco probable que se pueda evaluar con precisión.^{3,4} La medición de clozapina proporciona a los médicos una evidencia objetiva de las concentraciones que pueden estar relacionadas con la adherencia de los pacientes.⁵

El análisis de clozapina (patente estadounidense 8,771,972) es un análisis de aglutinación de nanopartículas mediante dos reactivos homogéneos que se usan para la detección de la clozapina en el plasma y suero humano. Se basa en la competición entre el fármaco y los conjugados del fármaco para ligarse a anticuerpos específicos del fármaco ligados covalentemente a nanopartículas. El nivel de agregación de las partículas puede medirse espectrofotométricamente en analizadores de química clínica.

REACTIVOS

Este kit contiene suficiente reactivo para 100 análisis.

Psychiatry Clozapine Assay Kit REF C82914	Cantidad x volumen
Reactivo 1 R1 Tampón de reacción que contiene conjugado anticuerpo-fármaco, proteína y tampón	1 x 10,0 ml
Reactivo 2 R2 Reactivo de nanopartículas que contiene anticuerpo monoclonal ligado a nanopartículas en una solución tamponada	1 x 5,0 ml

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Para uso en diagnóstico *in vitro* solamente.
- Para fines diagnósticos, los resultados siempre deben ser evaluados con el historial médico del paciente, el examen clínico y otros hallazgos.
- Observar las precauciones normales requeridas para la manipulación de reactivos en el laboratorio.
- Siga las instrucciones de manipulación de reactivos. La mezcla inapropiada de reactivos puede afectar al rendimiento del ensayo.
- Todos los componentes del análisis de clozapina contienen menos de un 0,1 % de azida sódica. Evitar el contacto con la piel y las membranas mucosas. Enjuagar las áreas afectadas con grandes cantidades de agua. Solicitar atención médica inmediata en caso de que los reactivos sean ingeridos o entren en contacto con los ojos. En el momento de eliminar dichos reactivos, diluir siempre con grandes cantidades de agua para prevenir la acumulación de azida.
- La Hoja de datos de seguridad (SDS) está disponible en https://www.saladax.com/bci_applications/

MANIPULACIÓN DE REACTIVOS

Los reactivos del análisis de clozapina están listos para usar.

Mezcle los reactivos (R1 y R2) invirtiéndolos suavemente cinco veces, evitando la formación de burbujas, y colóquelos en el analizador.

CONSERVACIÓN Y ESTABILIDAD

Los reactivos deben conservarse bajo refrigeración a 2-8 °C. No congelar.

Siempre que se almacenen y manipulen de la manera indicada y sin abrir, los reactivos se mantienen estables hasta la fecha de vencimiento indicada en la etiqueta. Una inadecuada conservación de los reactivos puede afectar al rendimiento del análisis.

OBTENCIÓN Y MANIPULACIÓN DE LAS MUESTRAS

Se requiere suero o plasma EDTA. No utilice tubos separadores de suero o plasma.

Se recomienda emplear muestras de concentración valle o C_{min} en estado estable para el análisis de los antipsicóticos.⁵ Después de una semana de tratamiento con la misma dosis, recoja las muestras antes de la siguiente dosis.⁶

Prepare el suero o el plasma en un plazo de 3 días desde la recogida de la sangre. Las muestras de sangre, suero y plasma se pueden almacenar a temperatura ambiente o entre 2 °C y 8 °C. Conservar el suero y el plasma hasta 7 días antes de la medición. Congelar (≤ -20 °C) para aumentar el período de conservación. Evitar la reiterada congelación y descongelación de muestras.

PROCEDIMIENTO

Análisis

Para realizar el análisis, consulte la ficha de aplicación del instrumento específico y el correspondiente manual del usuario del analizador.

Materiales proporcionados:

REF C82914 – Psychiatry Clozapine Assay Kit

Materiales necesarios - Se proporcionan por separado:

REF C82911 – Psychiatry Calibrator Kit 2

REF C82912 – Psychiatry Control Kit 2

Calibración

Realice una calibración completa con los seis calibradores de Calibrator Kit 2. Verifique la calibración comprobando los controles bajo, medio y alto de Control Kit 2.

Frecuencia de calibración - Se recomienda calibrar en los siguientes casos:

- después de cambiar el lote del kit de reactivos,
- después de realizar mantenimiento importante del instrumento,
- según corresponda después de los procedimientos de control de calidad.

Control de calidad (CC)

Cada laboratorio debe establecer sus propios procedimientos de CC para el kit de análisis de clozapina. Todos los controles de calidad y análisis deberán realizarse de acuerdo con las normativas locales, estatales o nacionales, así como con los requisitos de acreditación. La buena práctica de laboratorio sugiere que se analicen por lo menos dos concentraciones de control de calidad cada día que se midan muestras de paciente, y cada vez que se lleve a cabo una calibración. Compruebe que los resultados del control de calidad cumplen los criterios de aceptación antes de comunicar los resultados del paciente.

RESULTADOS

El analizador calcula automáticamente el resultado de la concentración a partir de la curva de calibración no lineal. Los resultados se comunican en ng/ml o nmol/l. El factor de conversión desde ng/ml de clozapina es $3,06 \times \text{ng/ml} = 1 \text{ nmol/l}$.

Este análisis debe usarse únicamente en forma conjunta con otros hallazgos clínicos y de laboratorio, y los resultados de esta prueba no deben utilizarse por sí solos para tomar decisiones relativas al tratamiento.

Considere la posibilidad de obtener los resultados del análisis antes de que se produzca la consulta con el paciente.

Si los resultados del análisis no están disponibles todavía, las decisiones relativas al tratamiento deben basarse en el juicio clínico más adecuado cuando se evalúe al paciente en función de otros hallazgos clínicos y de laboratorio.

LIMITACIONES DEL PROCEDIMIENTO

Se ha validado el análisis de clozapina para suero y plasma. No utilice tubos separadores de suero o plasma.

Como con cualquier análisis que utilice anticuerpos de ratón, existe la posibilidad de interferencia con anticuerpos humanos antirratón (HAMA) presentes en la muestra. Las muestras que contienen esa clase de anticuerpos pueden producir potencialmente resultados erróneos de clozapina, que resulten incongruentes con el perfil clínico del paciente.

VALORES ESPERADOS

El rango terapéutico para clozapina en suero y plasma no ha quedado establecido en su totalidad. Se ha propuesto un rango terapéutico de 350 a 600 ng/ml.⁵ Se espera que las concentraciones medidas para los pacientes adherentes en estado estable estén en el rango de medición del análisis. Se viene recomendando la monitorización de clozapina debido a la elevada variabilidad entre pacientes, a una respuesta impredecible al tratamiento, y a la importante adherencia por parte del paciente para el éxito del tratamiento.⁷ La complejidad del estado clínico y las diferencias individuales en cuanto a sensibilidad, así como la influencia de otros medicamentos administrados, contribuyen de manera diferente en los requisitos para conseguir unos niveles óptimos de clozapina en sangre. Los usuarios deben investigar la transferibilidad de los valores esperados a su propia población de pacientes y, en caso necesario, determinar su propio rango de referencia. Para fines de diagnóstico, los hallazgos del análisis siempre deben ser evaluados junto con el historial médico del paciente, los exámenes clínicos y otros hallazgos. Los médicos deben monitorizar cuidadosamente a los pacientes durante el inicio del tratamiento y en los ajustes de dosificación. Podría ser necesario obtener varias muestras para determinar la variación esperada de las concentraciones óptimas (estado estable) para los pacientes individuales.

DATOS DE RENDIMIENTO ESPECÍFICOS

Los datos de rendimiento típicos para el análisis de clozapina obtenidos en un analizador Beckman Coulter AU480 se muestran a continuación. Los resultados obtenidos en laboratorios particulares pueden diferir de estos datos.

Precisión

La precisión y repetibilidad intralaboratorio se verificaron en todo el rango de medición de acuerdo con la directiva CLSI EP05-A3.⁷ Se analizaron tres controles Control Kit 2 y cuatro grupos de muestras clínicas (Clínica 1, 2, 3, 4).

Muestra	N	Media (ng/ml)	Repetibilidad	Intralaboratorio
			VK	VK
Control 1	80	156	3,6 %	5,7 %
Control 2	80	474	2,4 %	4,8 %
Control 3	80	945	2,9 %	5,2 %
Clínica 1	80	148	3,6 %	6,6 %
Clínica 2	80	338	2,2 %	4,2 %
Clínica 3	80	577	2,6 %	4,3 %
Clínica 4	80	926	3,6 %	5,1 %

Límite de cuantificación (LdC) y Límite de detección (LdD)

Los menores límites de cuantificación y detección se establecieron utilizando la directiva CLSI EP17-A2.⁸

LdC

El LdC se determinó con un objetivo de exactitud en el LdC ≤ 35 % del error total (modelo Westgard). El LdC del análisis de clozapina es de 68 ng/ml.

LdD

El LdD es la cantidad más baja de analito que se puede detectar de forma fiable (≥ 95 % de los resultados superiores al límite del blanco). El LdD del análisis de clozapina es de 39 ng/ml.

Rango de medición

El rango de medición del análisis de clozapina es de 68 – 1500 ng/ml.

Especificidad

Metabolismo

La clozapina es metabolizada ampliamente en el hígado por CYP1A2 y en menor medida por CYP2D6 y CYP3A4. Hay dos metabolitos principales en sangre: norclozapina y clozapina N-óxido, que tienen respectivamente actividad limitada y ausencia de actividad.¹

Se analizó la especificidad para los siguientes metabolitos en ausencia y en presencia de clozapina a 350 y a 600 ng/ml.

Metabolitos de clozapina

Compuesto	Analizado a (ng/ml)	% de sesgo
Clozapina N-óxido	250	2 %
Norclozapina	800	2 %

Interferencias

Las pruebas de interferencias se realizaron siguiendo la directiva CLSI EP7-A2.⁹ No se observaron variaciones significativas del análisis de muestras con las siguientes interferencias endógenas en los niveles dados:

Interferente	Nivel	
Factor reumatoide	508 IU/ml	
Efecto matriz de la proteína total	12,5 g/dl	125 g/l
Interferencia ictérica	18,18 mg/dl	310,88 µmol/l
Interferencia lipémica	2586 mg/dl	29 mmol/l
Hemolisado	1050 mg/dl	

Reactividad cruzada

Se analizó la especificidad para los siguientes reactivos cruzados en ausencia y en presencia de clozapina a 350 y a 600 ng/ml.

La reactividad cruzada se analizó siguiendo la directiva CLSI por interferencia.⁹⁻¹¹ Los siguientes compuestos experimentaron interferencias menos relevantes desde el punto de vista clínico (es decir, menos del 10 % de sesgo en el análisis de clozapina).

Compuesto	Analizado a (ng/ml)	Compuesto	Analizado a (ng/ml)
Paracetamol	200 000	Acetazolamida	60 000
Ácido acetil salicílico	500 000	Albuterol	1000
Alendronato de sodio	1000	Alfa-tocoferol	40 000
Alprazolam	2000	Amantadina hidrocloreuro	10 000
Sulfato de amikacina	100 000	Amilorida HCl dihidrato	500
Amisulprida	400	Amitriptilina	1000
Besilato de amlodipino	100	S (+)-anfetamina	1000
Amoxapina	2900	Amoxicilina	80 000
Aripiprazol	500	Ácido L-ascórbico	60 000
Asenapina	500	Atomoxetina	5000
Atorvastatina calcio	600	Baclofeno	3000
Benzatropina	400	Betametasona	100
Biotina	300	Biperideno	100
Blonanserina	100	Brexpiprazol	1000
Bromperidol	100	Budesónida	50
Bupropión	3000	Buspirona	200
Cafeína	60 000	Carbonato cálcico	300 000
Cannabidiol	100	Cannabinol	100

Compuesto	Analizado a (ng/ml)	Compuesto	Analizado a (ng/ml)
Carbamazepina	30 000	Cariprazina	50
L-Carnosina	50 000	Cefalexina	200 000
Celecoxib	1000	Cetirizina diclorhidrato	3500
8-cloroteofilina	3000	Clorpromazina HCl	2500
Cimetidina	20 000	Ciprofloxacino	10 000
Citalopram HBr	750	Clindamicina	50 000
Clonazepam	150	Clotiapina	500
Clotrimazol	50	Codeína	2000
Cortisol	300	(-)-cotinina	2000
Ciclosporina A	9000	Desloratadina	600
Desvenlafaxina	400	Dextrometorfano	1000
Diazepam	6000	Difenilhidramina HCl	6000
Divalproato de sodio	50 000	Ácido docosahexaenoico etil éster	150 000
Donepezilo	50 000	Doxiciclina HCl	35 000
Droperidol	100	D-Serina	100 000
Duloxetina	200	Eritromicina	60 000
Escitalopram	100	Eszopiclona	200

Compuesto	Analizado a (ng/ml)	Compuesto	Analizado a (ng/ml)
Etanol	10 000 000	Famotidina	600
Fenofibrato	50 000	Fentanilo	600
Fluoxetina HCl	4000	Fluticasona propionato	1
Fluvoxamina	2000	Ácido fólico	15
Furosemida	60 000	Galantamina	100
Gentamicina sulfato	30 000	Gliburida	2000
Haloperidol	1000	Sal de heparina y sodio	50 U/ml
Hidroclorotiazida	6000	Hioscina (escopolamina HBr)	100
Ibuprofeno	500 000	lloperidona	10
Imipramina	700	Indinavir sulfato	400
Lactulosa	10 000	Lamivudina	2000
Lamotrigina	15 000	Lansoprazol	1000
Lisinopril dihidrato	350	Carbonato de litio	250 000
Lorazepam	1000	Lovastatina	500
Loxapina	150	Lurasidona	100
Meclizina diclorhidrato	500	Metformina	40 000
Metotrimetoprima	200	Metilfenidato HCl	350
Metoclopramida HCl	500	Metoprolol tartrato	5000
Metronidazol	120 000	Midazolam	1000
Milnaciprán	10 000	Mirtazapina	300
Mometasona furoato	50	Morfina	500
Naltrexona	50	Naproxeno sódico	500 000
Nateglinida	20 000	Nefazodona HCl	3500
Ácido nicotínico	20 000	Nordazepam	5000
Nortriptilina	1000	Olanzapina	300
Omeprazol	6000	Oxazepam	5000
Oxcarbazepina	35 000	Oxicodona	500
Paliperidona	60	Ácido pantoténico	150
Paroxetina	1000	Penicilina V	6000
Perazina	1000	Perlapina	150

Compuesto	Analizado a (ng/ml)	Compuesto	Analizado a (ng/ml)
Perfenazina	100	Fenobarbital	50 000
Fentermina	500	Fenitoína	50 000
Pimozida	20	Pipamperona diclorhidrato	400
AEDT potásico	1000	Pravastatina de sodio	150
Prednisolona	3000	Pregabalina	5000
Prociclidina	1000	Prometazina	1200
R,R-(-)-pseudoefedrina	10 000	S,S-(+)-pseudoefedrina	10 000
Piridoxina HCl	100	Quetiapina	500
Quinidina	12 000	Raloxifeno	50
Ranitidina	6000	Retinol	4000
Riboflavina	200	Rifampicina	65 000
Risperidona	60	Rosuvastatina de calcio	50
Ácido salicílico	500 000	Sarcosina	1000
Sertindol	50	Sertralina clorhidrato	600
Simvastatina	30	Benzoato sódico	400 000
Fluoruro sódico	150	Espirinolactona	600
Sulfametoxazol	400 000	Sulpirida	50 000
Temazepam	5000	Teofilina	40 000
Tiamina HCl	50	Topiramato	10 000
Trazodona HCl	6000	Acetónido de triamcinolona	10
Triamtereno	9000	Triazolam	40
Ácido valproico	500 000	Vancomicina HCl	100 000
Vareniclina	50	Venlafaxina HCl	400
Vitamina B12	50	Vitamina D2	40
Vitamina K1	50	Warfarina	10 000
Ziprasidona	200	Zolpidem hemitartrato	5000
Zonisamida	40 000	Zopiclona	100
Zuclopentixol	250		

Recuperación

La recuperación de clozapina se evaluó en los 3 controles y grupos clínicos medidos para el estudio de rendimiento de precisión EP05-A3. El porcentaje de recuperación se determinó dividiendo la concentración media de cada muestra entre la concentración esperada de clozapina. Se obtuvo un porcentaje de recuperación de entre el 97% al 116 %.

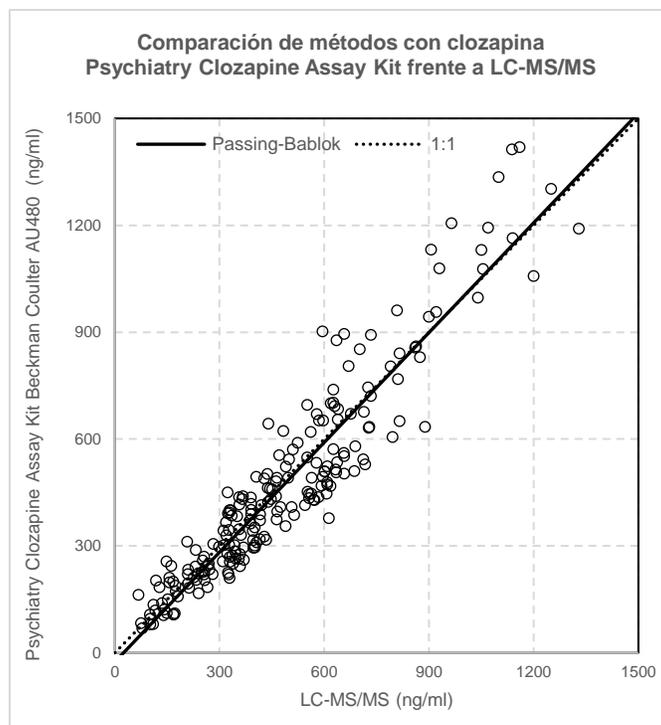
Linealidad

La linealidad del análisis de clozapina se verificó siguiendo la directiva CLSI EP6-A.¹² Se prepararon once muestras de linealidad que abarcaban el rango de medición en suero humano a las que se añadió clozapina. La desviación de la linealidad (n=5) fue ≤ 10 %. El análisis fue lineal en el rango de medición de 68 a 1500 ng/ml.

Comparación de métodos

Los resultados del análisis de clozapina se compararon con un método LC-MS/MS validado siguiendo la directiva CLSI EP09-A3.¹³ Se realizó un análisis de regresión de Passing-Bablok con 213 muestras de pacientes.

Estadística de regresión Análisis de clozapina frente a LC-MS/MS	
Pendiente	1,027
Ordenada en el origen	-25,5
Coefficiente de correlación (R)	0,9397
N	213
Margen de concentración (LC-MS/MS)	68 - 1330



Referencias

1. Novartis Pharmaceuticals Corporation. Clozaril (clozapine) prescribing information. 2015
2. Velligan DI, Weiden PJ, Sajatovic M, et al. Assessment of adherence problems in patients with serious and persistent mental illness: recommendations from the Expert Consensus Guidelines. *J Psychiatr Pract.* 2010;16(1):34-45.
3. Higashi K, Medic G, Littlewood KJ, Diez T, Granstrom O, De Hert M. Medication adherence in schizophrenia: factors influencing adherence and consequences of nonadherence, a systematic literature review. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2013;3(4):200-218.
4. Haddad PM, Brain C, Scott J. Nonadherence with antipsychotic medication in schizophrenia: challenges and management strategies. *Patient Relat Outcome Meas.* 2014;5:43-62.
5. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry.* 2018;51:9-62.
6. Grundmann M, Kacirova I, Urinovska R. Therapeutic drug monitoring of atypical antipsychotic drugs. *Acta Pharm.* 2014;64(4):387-401
7. CLSI. Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline-Second Edition. CLSI document EP05-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2014.
8. CLSI. Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline-Second Edition. CLSI document EP17-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012.
9. CLSI. Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline – Second Edition CLSI document EP7-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005.
10. CLSI. Interference Testing in Clinical Chemistry. 3rd ed. CLSI guideline EP07. Wayne PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.
11. CLSI. Supplemental Tables for Interference Testing in Clinical Chemistry. 1st ed. CLSI supplement EP37. Wayne PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.
12. NCCLS. Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline. NCCLS document EP6-A. Wayne, PA: NCCLS; 2003.
13. CLSI. Measurement Procedure and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline-Third Edition. CLSI document EP09-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2013.

SÍMBOLOS UTILIZADOS

	Dispositivo para diagnóstico <i>in vitro</i>		Consulte el Modo de empleo
	Número de catálogo		Usar antes de
	Código de lote		Limitación de temperatura
	Fabricante	Rx only	Solo bajo prescripción facultativa
 	Reactivo 1 Reactivo 2	 (N) x	Invertir lentamente los reactivos (R1 y R2) N veces antes de su uso
	Marcado CE		Marcado del Reino Unido
	Representante autorizado en Suiza		Representante autorizado en la Unión Europea
	Hecho en EE. UU.		

Para obtener asistencia técnica:

Póngase en contacto con el Centro de asistencia técnica al consumidor llamando al 1-800-854-3633 (EE. UU. y Canadá)

Para el resto de los países, póngase en contacto con su representante local de Beckman Coulter.

INFORMACIÓN ADICIONAL

Para obtener más información detallada sobre sistemas AU, consulte el manual del sistema correspondiente. Beckman Coulter no fabrica el reactivo ni realiza controles de calidad ni otras pruebas en lotes individuales. Por lo tanto, Beckman Coulter no puede hacerse responsable de la calidad de los datos obtenidos que se derive del rendimiento del reactivo, así como de cualquier variación entre los lotes de reactivos o los cambios de protocolo por parte del fabricante.

DAÑOS RELATIVOS AL TRANSPORTE

Si el producto que ha recibido presenta daños, notifíquelo a su Centro de atención clínica de Beckman Coulter.

Beckman Coulter, el logotipo estilizado, y las marcas de productos y servicios de Beckman Coulter que se mencionan en este documento son marcas comerciales o marcas registradas de Beckman Coulter, Inc. en Estados Unidos y otros países.



Saladax Biomedical, Inc.
116 Research Drive
Bethlehem, PA 18015 EE. UU
www.saladax.com/bci_applications/

Persona responsable del Reino Unido:
Emergo Consulting (UK) Limited
c/o Cr360 – UL International
Compass House, Vision Park Histon
Cambridge CB24 9BZ
Reino Unido

Patrocinador australiano
ACRA Regulatory Services Pty Ltd
7/ 84 Poinciana Avenue,
Tewantin, QLD 4565 Australia

Patrocinador neozelandés
ACRA Regulatory Services Limited
182 Teasdale Street,
Te Awamutu, 3800, Nueva Zelanda

© 2023, Saladax Biomedical, Inc.

Distribuido por:
Beckman Coulter, Inc.
250 S. Kraemer Blvd.
Brea, CA 92821 EE. UU