



Psychiatry Clozapine Assay Kit

UTILIZAÇÃO PREVISTA

Sujeito a receita

O Psychiatry Clozapine Assay Kit é destinado à medição quantitativa *in vitro* de clozapina em soro e plasma humanos, utilizando analisadores de química clínica automatizados. As medições obtidas são utilizadas para a monitorização da adesão do paciente à terapêutica de clozapina para ajudar a garantir o tratamento adequado.

RESUMO E EXPLICAÇÃO DO TESTE

A clozapina 8-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)-5H-dibenzo [b,e] [1,4] diazepina é um agente antipsicótico atípico derivado tricíclico da dibenzodiazepina, utilizado para o tratamento da esquizofrenia resistente e para reduzir o comportamento suicida na esquizofrenia e no transtorno esquizoafetivo.¹

A não adesão à medicação é bem conhecida em pacientes com doença mental grave.² Apesar de a adesão à medicação ser crítica para que os resultados do tratamento sejam bem-sucedidos, é também menos provável avaliar com precisão a adesão.^{3,4} A medição da clozapina fornece aos clínicos evidências objetivas das concentrações que podem estar relacionadas com a adesão do paciente.⁵

O teste de clozapina (patente dos EUA n.º 8,771,972) é um ensaio homogéneo de aglutinação de nanopartículas de dois reagentes utilizado na deteção de clozapina em soro e plasma humanos. É baseado na concorrência entre medicamentos e medicamentos conjugados para a ligação a anticorpos específicos de medicamentos ligados de forma covalente a nanopartículas. A extensão da agregação de partículas pode ser monitorizada espectralmente em analisadores de química clínica.

REAGENTES

O kit contém reagente suficiente para 100 testes.

Psychiatry Clozapine Assay Kit REF C82914	Quantidade x Volume
Reagente 1 R1 Tampão de reação que contém medicamentos conjugados, proteína e tampão	1 x 10,0 ml
Reagente 2 R2 Reagente de nanopartículas que contém anticorpo monoclonal ligado a nanopartículas numa solução tamponada	1 x 5,0 ml

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- Apenas para utilização em diagnóstico *in vitro*.
- Para fins de diagnóstico, os resultados devem sempre ser avaliados juntamente com o historial clínico do paciente, um exame médico e outras conclusões..
- Tenha as precauções normais necessárias para o manuseamento de todos os reagentes laboratoriais.
- Siga as instruções de manuseamento do reagente. A mistura imprópria de reagentes pode afetar o desempenho do teste.
- Todos os componentes do teste de clozapina contêm menos de 0,1% de azida de sódio. Evite o contacto com a pele e as membranas mucosas. Lave as áreas afectadas com água abundante. Procure assistência médica de imediato se os reagentes forem ingeridos ou entrarem em contacto com os olhos. Aquando da eliminação destes reagentes, lave sempre com água abundante para prevenir a acumulação de azida.
- A Ficha de Dados de Segurança (FDS) está disponível em https://www.saladax.com/bci_applications/

MANUSEAMENTO DO REAGENTE

Os reagentes do teste de clozapina estão prontos a utilizar.

Misture os reagentes (R1 e R2) invertendo-os delicadamente cinco vezes e evitando a formação de bolhas. Em seguida, coloque-os no analisador.

ARMAZENAMENTO E ESTABILIDADE

Armazene os reagentes refrigerados a uma temperatura entre 2 e 8 °C. Não congele.

Quando armazenados e manuseados conforme indicado, os reagentes não abertos permanecem estáveis até ao final do prazo de validade indicado no rótulo. O armazenamento impróprio de reagentes pode afetar o desempenho do teste.

RECOLHA E MANUSEAMENTO DE AMOSTRAS

É necessário soro ou plasma EDTA. Não utilize tubos de separação de soro ou plasma.

As amostras mínimas ou C_{min} em estado estável foram recomendadas para testar antipsicóticos.⁵ Após uma semana de tratamento na mesma dose, recolha as amostras antes da próxima dose.⁶

Prepare o soro ou plasma no prazo de 3 dias antes da recolha de sangue. As amostras de sangue, soro e plasma podem ser armazenadas à temperatura ambiente ou entre 2 e 8 °C. Armazene o soro e o plasma por até 7 dias antes da medição. Congele (≤ -20 °C) para um armazenamento mais prolongado. Evite o congelamento e descongelamento repetidos de amostras.

PROCEDIMENTO

Teste

Para realizar o teste, consulte a folha de aplicação específica do instrumento e o manual do operador do analisador adequado.

Materiais fornecidos:

REF C82914 – Psychiatry Clozapine Assay Kit

Materiais necessários – Fornecidos separadamente:

REF C82911 – Psychiatry Calibrator Kit 2

REF C82912 – Psychiatry Control Kit 2

Calibração

Realize uma calibração completa utilizando os seis calibradores no Calibrator Kit 2. Verifique a calibração testando os controlos baixo, médio e elevado no Control Kit 2.

Frequência de calibração – A calibração é recomendada:

- Após a alteração do lote do kit reagente,
- Após a realização de um grande processo de manutenção no instrumento,
- Conforme indicado, segundo os procedimentos de controlo de qualidade.

Controlo de qualidade (CQ)

Cada laboratório deverá estabelecer os seus próprios procedimentos de CQ para o kit de teste de clozapina. Todos os requisitos e testes de controlo de qualidade deverão ser efetuados em conformidade com os regulamentos locais, estaduais e/ou federais ou os requisitos de acreditação. Segundo as boas práticas laboratoriais, devem ser testadas, pelo menos, duas concentrações de controlo de qualidade em cada dia que sejam avaliadas amostras de pacientes e de cada vez que seja efetuada a calibração. Certifique-se de que os resultados do controlo de qualidade cumprem os critérios de aceitação antes de comunicar resultados de pacientes.

RESULTADOS

O resultado da concentração é calculado automaticamente através da curva de calibração não linear pelo analisador. Comunicar resultados em ng/ml ou nmol/l. O fator de conversão de clozapina em ng/ml é de $3,06 \times \text{ng/ml} = 1 \text{ nmol/l}$.

Este ensaio apenas deve ser utilizado em conjunto com outros resultados clínicos e laboratoriais e os resultados deste ensaio por si só não devem ser utilizados para tomar quaisquer decisões de tratamento.

A obtenção dos resultados do ensaio deverá ser realizada antes da consulta do paciente.

Se os resultados do ensaio ainda não estiverem disponíveis, as decisões de tratamento devem ter por base o melhor juízo clínico no momento em que o doente é avaliado, de acordo com outros achados clínicos e laboratoriais.

LIMITAÇÕES DO PROCEDIMENTO

O teste de clozapina foi validado para soro e plasma. Não utilize tubos de separação de soro ou plasma.

À semelhança de qualquer teste que utiliza anticorpos de rato, existe a possibilidade de interferência por anticorpos antirrato humanos (HAMA) na amostra. As amostras que contenham este tipo de anticorpos podem potencialmente produzir resultados de clozapina erróneos, inconsistentes com o perfil clínico do paciente.

VALORES ESPERADOS

O intervalo terapêutico para a clozapina em soro e plasma não está totalmente estabelecido. Foi proposto um intervalo terapêutico de 350 a 600 ng/ml.⁵ Espera-se que as concentrações medidas para os pacientes aderentes em estado estável estejam no intervalo de medição do teste. A monitorização da terapêutica medicamentosa da clozapina foi recomendada devido à elevada variabilidade interpacientes, à resposta imprevisível e à importância da adesão para uma terapêutica bem-sucedida.⁵ A complexidade do estado clínico, as diferenças individuais na sensibilidade e os medicamentos administrados em concomitância podem contribuir para requisitos diferentes em termos de concentrações ideais de clozapina no sangue. Os utilizadores devem investigar a transmissibilidade dos valores esperados para a sua própria população de pacientes e, se necessário, determinar o seu próprio intervalo de referência. Para fins de diagnóstico, as conclusões do teste devem sempre ser avaliadas juntamente com o historial clínico do paciente, exames médicos e outras conclusões. Os clínicos devem monitorizar cuidadosamente os pacientes durante a iniciação da terapêutica e os ajustes de dosagem. Poderá ser necessário obter múltiplas amostras para determinar a variação esperada das concentrações ideais (estado estável) para pacientes individuais.

DADOS DE DESEMPENHO ESPECÍFICO

Os dados de desempenho típicos do teste de clozapina obtidos num Beckman Coulter AU480 são indicados abaixo. Os resultados obtidos em laboratórios individuais podem diferir destes dados.

Precisão

A precisão intralaboratorial e a repetibilidade foram observadas através do intervalo de medição, de acordo com a diretriz EP05-A3 do CLSI.⁷ Foram testados três controlos do Control Kit 2 e quatro conjuntos de amostras clínicas (Clínico 1, 2, 3, 4).

Amostra	N	Média (ng/ml)	Repetibilidade	Intralaboratório
			CV	CV
Controlo 1	80	156	3,6%	5,7%
Controlo 2	80	474	2,4%	4,8%
Controlo 3	80	945	2,9%	5,2%
Clínico 1	80	148	3,6%	6,6%
Clínico 2	80	338	2,2%	4,2%
Clínico 3	80	577	2,6%	4,3%
Clínico 4	80	926	3,6%	5,1%

Limite de quantificação (LoQ) e Limite de deteção (LoD)

Os limites inferiores de quantificação e deteção foram estabelecidos utilizando a diretriz EP17-A2 do CLSI.⁸

LoQ

O LoQ foi determinado com um objetivo de precisão no LoQ de $\leq 35\%$ de erro total (modelo Westgard). O LoQ do teste de clozapina é de 68 ng/ml.

LoD

O LoD é o montante mais reduzido de analito que pode ser fiavelmente detetado ($\geq 95\%$ de resultados superiores ao limite das amostras em branco). O LoD do teste de clozapina é de 39 ng/ml.

Intervalo de medição

O intervalo de medição do teste de clozapina é de 68 a 1500 ng/ml.

Especificidade

Metabolismo

A clozapina é altamente metabolizada no fígado pelo CYP1A2 e em menor quantidade pelo CYP2D6 e o CYP3A4. Existem dois metabolitos maioritários no sangue: norclozapina e a clozapina N-óxido, que têm respectivamente pouca e nenhuma atividade.¹

A especificidade dos seguintes cruzada foi testada na ausência e presença de clozapina a 350 e 600 ng/ml.

Metabolitos de clozapina

Composto	Testado a (ng/ml)	% de desvio
Clozapina N-óxido	250	2%
Norclozapina	800	2%

Substâncias interferentes

Os testes de interferentes foram realizados de acordo com a diretriz EP7-A2 do CLSI.⁹ Não foi observado qualquer desvio significativo no teste a partir das amostras com os seguintes interferentes endógenos nos níveis indicados:

Interferente	Nível	
Fator reumatoide	508 UI/ml	
Efeito da matriz de proteínas totais	12,5 g/dl	125 g/l
Interferência icterica	18,18 mg/dl	310,88 µmol/l
Interferência lipêmica	2586 mg/dl	29 mmol/l
Hemolisado	1050 mg/dl	

Reatividade cruzada

A especificidade dos seguintes reagentes de reação cruzada foi testada na ausência e presença de clozapina a 350 e 600 ng/ml.

A reatividade cruzada foi testada de acordo com as diretrizes relativas à interferência do CLSI.⁹⁻¹¹ Os seguintes compostos apresentavam interferências menos do que clinicamente relevantes (ou seja, menos de 10% de desvio no ensaio de clozapina).

Composto	Testado a (ng/ml)	Composto	Testado a (ng/ml)
Acetaminofeno	200 000	Acetazolamida	60 000
Ácido acetilsalicílico	500 000	Albuterol	1000
Alendronato de sódio	1000	Alfatocoferol	40 000
Alprazolam	2000	Cloridrato de amantadina	10 000
Sulfato de amicacina	100 000	Cloridrato de amilorida di-hidratado	500
Amissulprida	400	Amitriptilina	1000
Besilato de amlodipina	100	S (+)-anfetamina	1000
Amoxapina	2900	Amoxicilina	80 000
Aripiprazol	500	Ácido L-ascórbico	60 000
Asenapina	500	Atomoxetina	5000
Atorvastatina cálcica	600	Baclofeno	3000
Benzatropina	400	Betametasona	100
Biotina	300	Biperideno	100
Blonanserina	100	Brexipiprazol	1000
Bromperidol	100	Budesonida	50
Bupropiona	3000	Buspirona	200

Composto	Testado a (ng/ml)	Composto	Testado a (ng/ml)
Caféina	60 000	Carbonato de cálcio	300 000
Canabidiol	100	Canabidiol	100
Carbamazepina	30 000	Cariprazina	50
L-Carnosina	50 000	Cefalexina	200 000
Celecoxib	1000	Dicloridrato de cetirizina	3500
8-cloroteofilina	3000	Cloridrato de clorpromazina	2500
Cimetidina	20 000	Ciprofloxacina	10 000
Bromidrato de citalopram	750	Clindamicina	50 000
Clonazepam	150	Clotiapina	500
Clotrimazol	50	Codeína	2000
Cortisol	300	(-)-Cotina	2000
Ciclosporina A	9000	Desloratadina	600
Desvenlafaxina	400	Dextrometorfano	1000
Diazepam	6000	Cloridrato de difenidramina	6000
Divalproato de sódio	50 000	Éster etílico de ácido docosahexaenoico	150 000
Donepezila	50 000	Cloridrato de doxiciclina	35 000
Droperidol	100	D-Serina	100 000

Composto	Testado a (ng/ml)	Composto	Testado a (ng/ml)
Duloxetina	200	Eritromicina	60 000
Escitalopram	100	Eszopiclona	200
Etanol	10 000 000	Famotidina	600
Fenofibrato	50 000	Fentanil	600
Cloridrato de fluoxetina	4000	Propionato de fluticasona	1
Fluvoxamina	2000	Ácido fólico	15
Furosemida	60 000	Galantamina	100
Sulfato de gentamicina	30 000	Gliburida	2000
Haloperidol	1000	Sal de sódio de heparina	50 U/ml
Hidroclorotiazida	6000	Hioscina (butilbrometo de escopolamina)	100
Ibuprofeno	500 000	lloperidona	10
Imipramina	700	Sulfato de indinavir	400
Lactulose	10 000	Lamivudina	2000
Lamotrigina	15 000	Lansoprazol	1000
Lisinopril di-hidratado	350	Carbonato de lítio	250 000
Lorazepam	1000	Lovastatina	500
Loxapina	150	Lurasidona	100
Dicloridrato de meclizina	500	Metformina	40 000
Metotrimoprazina	200	Cloridrato de metilfenidato	350
Cloridrato de metoclopramida	500	Tartarato de metoprolol	5000
Metronidazol	120 000	Midazolam	1000
Milnaciprano	10 000	Mirtazapina	300
Furoato de mometasona	50	Morfina	500
Naltrexona	50	Naproxeno sódico	500 000
Nateglinida	20 000	Cloridrato de nefazodona	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

Composto	Testado a (ng/ml)	Composto	Testado a (ng/ml)
Paroxetina	1000	Penicilina V	6000
Perazina	1000	Perlapina	150
Perfenazina	100	Fenobarbital	50 000
Fentermina	500	Fenitoína	50 000
Pimozida	20	Dicloridrato de pipamperona	400
Potássio EDTA	1000	Pravastatina sódica	150
Prednisolona	3000	Pregabalina	5000
Prociclidina	1000	Prometazina	1200
R,R-(-)-pseudoefedrina	10 000	S,S-(+)-pseudoefedrina	10 000
Cloridrato de piridoxina	100	Quetiapina	500
Quinidina	12 000	Raloxifeno	50
Ranitidina	6000	Retinol	4000
Riboflavina	200	Rifampicina	65 000
Risperidona	60	Rosuvastatina cálcica	50
Ácido salicílico	500 000	Sarcosina	1000
Sertindol	50	Cloridrato de sertralina	600
Simvastatina	30	Benzoato de sódio	400 000
Fluoreto de sódio	150	Espironolactona	600
Sulfametoxazol	400 000	Sulpirida	50 000
Temazepam	5000	Teofilina	40 000
Cloridrato de tiamina	50	Topiramato	10 000
Cloridrato de trazodona	6000	Acetonida de triamcinolona	10
Triantereno	9000	Triazolam	40
Ácido valpróico	500 000	Cloridrato de vancomicina	100 000
Vareniclina	50	Cloridrato de venlafaxina	400
Vitamina B12	50	Vitamina D2	40
Vitamina K1	50	Varfarina	10 000
Ziprasidona	200	Hemitartarato de zolpidem	5000
Zonisamida	40 000	Zopiclona	100
Zuclopentixol	250		

Recuperação

A recuperação da clozapina foi avaliada nos 3 controles e foram medidos conjuntos clínicos para o estudo de desempenho de precisão EP05-A3. A percentagem de recuperação foi determinada dividindo a média da concentração observada de cada amostra pela concentração esperada de clozapina. A percentagem de recuperação foi de 97% a 116%.

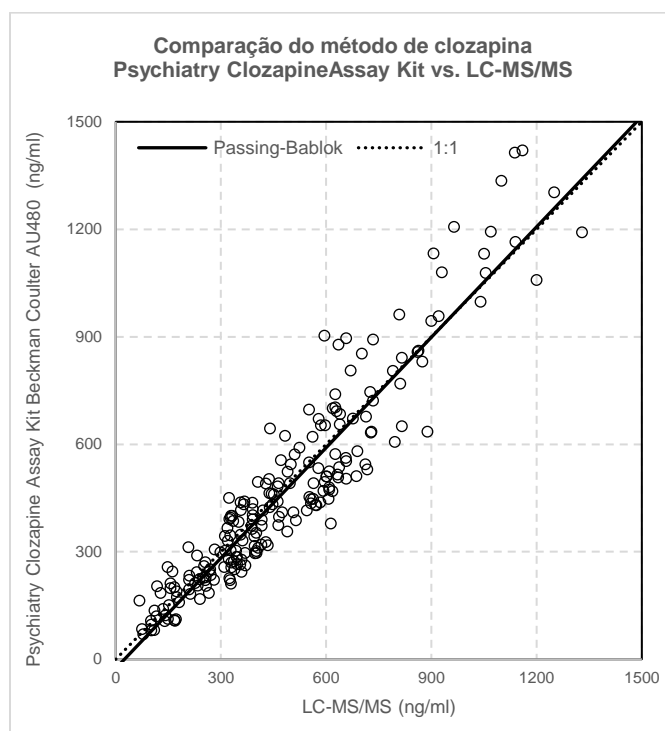
Linearidade

A linearidade do teste de clozapina foi verificada de acordo com a diretriz EP6-A do CLSI.¹² Onze amostras de linearidade abrangendo o intervalo de medição foram preparadas em soro humano enriquecido com clozapina. O desvio da linearidade (n=5) foi ≤ 10%. O teste foi linear ao longo do intervalo de medição de 68 a 1500 ng/ml.

Comparação de métodos

Os resultados do teste de clozapina foram comparados com um LC-MS/MS validado de acordo com a diretriz EP09-A3 do CLSI.¹³ Foi realizada uma análise de regressão de Passing-Bablok com 213 amostras de pacientes.















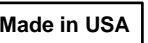
Estatísticas de regressão Clozapine Assay Kit vs. LC-MS/MS	
Inclinação	1,027
Interseção	- 25,5
Coefficiente de correlação (R)	0,9397
N	213
Intervalo de concentração (LC-MS/MS)	68 a 1330



Referências

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 de diagnóstico <i>in vitro</i>		Consultar as Instruções de utilização
	Número de catálogo		Prazo de validade
	Código do lote		Limitação de temperatura
	Fabricante	Rx only	Utilização apenas por prescrição
 	Reagente 1 Reagente 2	 (N) x	Inverta suavemente os reagentes (R1 e R2) N vezes antes de utilizar
	Marcação CE		Marcação RU
	Representante autorizado na Suíça		Representante autorizado na Comunidade Europeia
	Fabricado nos EUA		

Para assistência técnica:

Contate o Centro de Assistência Técnica ao Cliente através do número 1-800-854-3633 (EUA e Canadá).

Para os restantes países, contacte o seu representante de vendas local da Beckman Coulter.

INFORMAÇÕES ADICIONAIS

Para obter informações mais detalhadas sobre os sistemas AU, consulte o manual do sistema adequado. Uma vez que a Beckman Coulter não fabrica o reagente nem realiza o controlo de qualidade ou outros testes em lotes individuais, a Beckman Coulter não pode ser responsabilizada pela qualidade dos dados obtidos resultante do desempenho do reagente, de qualquer variação entre lotes de reagente, ou de alterações ao protocolo por parte do fabricante.

DANOS DE TRANSPORTE

Informe o seu Centro de Assistência Clínica da Beckman Coulter caso receba o produto danificado.

Beckman Coulter, o logótipo estilizado e as marcas de produtos e serviços da Beckman Coulter aqui mencionados são marcas comerciais ou marcas registadas da Beckman Coulter, Inc. nos Estados Unidos e noutros países.



EMERGO EUROPE
Westervoortsedijk 60,
6827 AT Arnhem
The Netherlands



Casus Switzerland GmbH
Hinterbergstrasse 49
6312 Steinhausen
Switzerland

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

Responsável (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 Austrália

Patrocinador neozelandês
ACRA Regulatory Services Limited
182 Teasdale Street,
Te Awamutu, 3800, Nova Zelândia

© 2023, Saladax Biomedical, Inc.

Distribuído por:
Beckman Coulter, Inc.
250 S. Kraemer Blvd.
Brea, CA 92821 EUA