



Psychiatry Total Risperidone Assay Kit (Kit del saggio di risperidone totale Psychiatry)

DESTINAZIONE D'USO

Solo Rx

Il Psychiatry Total Risperidone Assay Kit è destinato alle misurazioni quantitative *in vitro* di risperidone e paliperidone (9-idrossi-risperidone) nel siero umano effettuate con analizzatori di biochimica clinica automatizzati. Le misurazioni ottenute vengono utilizzate per monitorare l'osservanza della terapia con risperidone o paliperidone da parte del paziente e per aiutare ad assicurare un trattamento appropriato.

RIEPILOGO E SPIEGAZIONE DEL TEST

Il risperidone (3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisossazolo-3-yl)-1-piperidinil]-etil]-6,7,8,9-tetraidro-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-one) è un derivato del benzisossazolo, un agente antipsicotico atipico utilizzato nel trattamento della schizofrenia, degli episodi maniacali acuti o misti associati a disturbo bipolare 1 e irritabilità associata a disturbo autistico.^{1,2}

Il paliperidone (3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzossazolo-3-il)piperidin-1-il]etil]-9-idrossi-2-metil-6,7,8,9-tetraidropirido[1,2-a]pirimidin-4-one) è un derivato del benzisossazolo, un agente antipsicotico atipico utilizzato nel trattamento della schizofrenia e dei disturbi schizoaffettivi.^{3,4}

Il metabolita maggiore del risperidone, il paliperidone, esercita anch'esso un'attività farmacologica. L'effetto terapeutico del risperidone è riconducibile all'esposizione totale al risperidone e al metabolita attivo, ovvero il risperidone totale.⁵ Il saggio di risperidone totale misura il risperidone totale attivo nel siero del paziente: risperidone + paliperidone. La non-osservanza dell'assunzione dei farmaci è una condizione ben nota nei pazienti con malattie mentali gravi.⁶ Mentre l'osservanza dell'assunzione dei farmaci è un fattore critico per ottenere dei risultati nel trattamento, è anche l'aspetto meno facile da valutare con precisione.^{7,8} La misurazione del risperidone e del paliperidone fornisce ai medici la prova oggettiva di concentrazioni che potrebbero essere correlate all'osservanza dell'assunzione dei farmaci da parte del paziente.⁹

Il saggio di risperidone totale (Brevetto USA 8,088,594) è un saggio di agglutinazione omogenea di due nanoparticelle reattive utilizzato per la rilevazione del risperidone e del paliperidone nel siero umano. Si basa sulla competizione fra farmaco e farmaci coniugati per legare al farmaco anticorpi specifici in legame covalente con le nanoparticelle. Il livello di aggregazione delle particelle può essere monitorato spettrofotometricamente sugli analizzatori di biochimica clinica.

REAGENTI

Il contenuto di reagente del kit è sufficiente per 100 test.

Psychiatry Total Risperidone Assay Kit REF C82918	Quantità x Volume
Reagente 1 R1 Tampone di reazione contenente farmaco coniugato, proteina e tampone	1 x 10,0 mL
Reagente 2 R2 Nanoparticella reattiva contenente un anticorpo monoclonale legato a nanoparticelle in una soluzione tamponata	1 x 5,0 mL

AVVERTENZE E PRECAUZIONI

- Per solo uso diagnostico *in vitro*.
- Per scopi diagnostici, i risultati dovrebbero essere sempre valutati congiuntamente all'anamnesi del paziente, agli esami clinici e ad altri accertamenti.
- Prestare le normali attenzioni previste per la manipolazione di tutti gli altri reagenti di laboratorio.

- Seguire le istruzioni per la manipolazione dei reagenti. Una inadeguata miscelazione dei reagenti può influenzare negativamente il risultato della prova.
- Tutti i componenti del saggio di risperidone totale contengono meno dello 0,1% di azoturo di sodio. Evitare il contatto con la pelle e con membrane mucose. In caso di contatto, lavare le aree interessate con abbondanti quantità d'acqua. In caso di ingestione dei reagenti, o di loro contatto con gli occhi, consultare immediatamente un medico. Smaltire i reagenti usando sempre abbondanti quantità di acqua per evitare accumuli di azoturo.
- La scheda dei dati di sicurezza (SDS) è disponibile all'indirizzo https://www.saladax.com/bci_applications/

MANIPOLAZIONE DEI REAGENTI

I reagenti risperidone totale sono pronti per l'uso.

Miscelare i reagenti (R1 e R2) capovolgendo il flacone delicatamente cinque volte, evitando la formazione di bolle. Posizionarli poi sull'analizzatore.

CONSERVAZIONE E STABILITÀ

Conservare i reagenti in un ambiente refrigerato, a 2-8 °C. Non congelare.

Quando conservati e manipolati come indicato, i reagenti non ancora aperti rimarranno stabili fino alla data di scadenza riportata in etichetta. Una conservazione non corretta dei reagenti può influire sulle prestazioni del saggio.

RACCOLTA E MANIPOLAZIONE DEI CAMPIONI

È necessario del siero. Non usare provette di separazione del siero.

Per i test su neurolettici sono stati raccomandati campioni con concentrazione minimale, o C_{min} , in stato di equilibrio.^{9,10} Dopo una settimana di trattamento con lo stesso dosaggio, raccogliere i campioni 20-24 ore (dose giornaliera), o 9-12 ore (doppia dose giornaliera) dopo l'ultima dose.^{11,12} Per i preparati iniettabili di lunga durata, raccogliere il campione prima della dose successiva.¹³

Preparare il siero entro 3 giorni dalla raccolta del sangue. I campioni di sangue e di siero possono essere conservati a temperatura ambiente, oppure a una temperatura di 2-8 °C. Il siero potrà essere conservato per 7 giorni prima della misurazione. Per una conservazione di più lunga durata, congelare (≤ -20 °C). Evitare congelamenti e scongelamenti ripetuti dei campioni.

PROCEDURA

Saggio

Per l'avvio dell'analisi si rimanda alla scheda di applicazione dello strumento specifico e all'appropriato manuale per l'operatore dell'analizzatore.

Materiali forniti:

REF C82918 – Psychiatry Total Risperidone Assay Kit

Materiali necessari – Forniti separatamente:

REF C82911 – Psychiatry Calibrator Kit 2

REF C82912 – Psychiatry Control Kit 2

Calibrazione

Eseguire una calibrazione completa utilizzando i sei calibratori di Calibrator Kit 2. Verificare la calibrazione testando i controlli basso, medio e alto di Control Kit 2.

Frequenza di calibrazione – Si raccomanda di eseguire una calibrazione:

- dopo la sostituzione di un lotto di (kit) calibratori o reagenti;
- dopo l'esecuzione di una manutenzione primaria dello strumento;
- quando necessario, dopo le procedure di controllo qualità.

Controllo qualità (QC)

Ogni laboratorio deve definire le proprie procedure di controllo qualità per il saggio di risperidone totale. Tutti i requisiti e i test di controllo qualità devono essere eseguiti in accordo con le normative e i requisiti di accreditamento locali, statali e/o federali. Le buone prassi di laboratorio suggeriscono di sottoporre a test di controllo qualità almeno due concentrazioni per ogni misurazione di campioni di paziente giornalieri, e ogni volta che viene eseguita una calibrazione. Prima di trascrivere i risultati del paziente, verificare che i risultati del controllo qualità soddisfino i criteri di accettazione.

RISULTATI

Il risultato della concentrazione viene calcolato automaticamente dall'analizzatore a partire dalla curva di calibrazione non lineare. I risultati del rapporto sono espressi in ng/mL, oppure in nmol/L. Il fattore di conversione da ng/mL di risperidone è: $2,44 \times \text{ng/mL} = 1 \text{ nmol/L}$. Il fattore di conversione da ng/mL di paliperidone è: $2,35 \times \text{ng/mL} = 1 \text{ nmol/L}$.

Il saggio deve essere usato soltanto in combinazione con le valutazioni cliniche e di laboratorio e i risultati di questo test non devono essere utilizzati da soli per prendere decisioni relative al trattamento.

Considerare la possibilità di ottenere i risultati del saggio prima della consultazione del paziente.

Se non sono ancora disponibili i risultati del saggio, le decisioni relative al trattamento devono basarsi sul giudizio clinico al momento in cui il paziente viene valutato sulla base di altri dati clinici e di laboratorio.

LIMITAZIONI DELLA PROCEDURA

Il saggio totale di risperidone è stato convalidato per il siero. Non usare provette di separazione del siero.

Come per qualsiasi dosaggio che utilizza anticorpi murini, esiste la possibilità di interferenze da parte degli anticorpi umani antimurini (HAMA) nel campione. I campioni che contengono questi anticorpi possono potenzialmente produrre risultati di risperidone errati, incoerenti con il profilo clinico del paziente.

L'aloiperidolo, quando sottoposto a test a 25 ng/mL ha dimostrato una reattività incrociata nel saggio del $\leq 28\%$. Il fentanil, quando sottoposto a test a 100 ng/mL ha dimostrato una reattività incrociata nel saggio del $\leq 9\%$. Il trazodone, quando sottoposto a test a 6.000 ng/mL ha dimostrato una reattività incrociata nel saggio del $\leq 1\%$. Pertanto, la presenza di alte concentrazioni terapeutiche di trazodone può generare uno scostamento sistematico dei risultati. I pazienti ai quali è stato somministrato aloperidolo, fentanil o trazodone possono presentare livelli elevati di risperidone. I pazienti ai quali è stato somministrato aloperidolo, fentanil o trazodone possono presentare livelli elevati di paliperidone.

Il paliperidone è il metabolita attivo del risperidone. Per i pazienti a cui sono stati somministrati paliperidone e risperidone, il paliperidone sarà quantificato come risperidone totale.

VALORI ATTESI

Non è stata completamente definita la gamma terapeutica per il risperidone totale o il paliperidone nel siero. È stata comunque proposta una gamma terapeutica da 20 a 60 ng/mL per il risperidone e il paliperidone.⁹ Si prevede che le concentrazioni misurate su pazienti che hanno seguito la terapia, in stato di equilibrio, rimangano nell'intervallo di misurazione del saggio.¹⁴ A causa dell'elevata variabilità fra i pazienti, di reazioni imprevedibili e dell'importanza dell'osservanza della terapia per il successo della stessa, è stato raccomandato il monitoraggio farmacologico terapeutico del risperidone totale o del paliperidone.⁹ La complessità dello stato clinico, le differenze individuali di sensibilità e la somministrazione congiunta di altri farmaci possono contribuire a definire requisiti diversi per i livelli ottimali di risperidone totale e di paliperidone nel sangue. Gli utenti dovrebbero indagare la trasferibilità dei valori attesi alla propria popolazione di pazienti e, se necessario, determinare proprie gamme di riferimento. Per scopi diagnostici, i risultati del test dovrebbero sempre essere valutati congiuntamente all'anamnesi del paziente, agli esami clinici e ad altri accertamenti. Il medico dovrà attentamente monitorare il paziente all'avvio della terapia e in fase di regolazione dei dosaggi. Per determinare le variazioni attese delle concentrazioni ottimali (in stato di equilibrio) di ogni singolo paziente, potrebbe essere necessario avere a disposizione più campioni.

DATI PRESTAZIONALI SPECIFICI

Qui di seguito vengono riportati i dati prestazionali tipici del saggio di risperidone totale ottenuti su un analizzatore Beckman Coulter AU480. È possibile che i risultati ottenuti in altri laboratori differiscano da questi dati.

Precisione

La precisione e la ripetibilità di laboratorio sono state verificate entro la gamma di misurazione prevista dalle linee guida CLSI EP5-A3.¹⁵ Sono stati sottoposti a test tre kit di controllo, tre serie addizionate con risperidone (Siero 1, 2, 3) e due serie di campioni clinici (Clinico 1, 2).

Campione	N	Media (ng/mL)	Ripetibilità	In laboratorio
			CV	CV
Controllo 1	80	36	2,8%	3,7%
Controllo 2	80	65	2,1%	2,8%
Controllo 3	80	99	2,5%	3,3%
Siero 1	80	21	3,3%	5,0%
Siero 2	80	59	2,4%	4,2%
Siero 3	80	78	3,3%	6,0%
Clinico 1	80	22	3,0%	4,2%
Clinico 2	80	58	3,1%	3,8%

Limite di quantificazione (LoQ) e Limite di rilevazione (LoD)

I limiti inferiori di quantificazione e di rilevazione sono stati definiti adottando le linee guida CLSI EP17-A2.¹⁶

LoQ

Il LoQ è stato determinato con un obiettivo di precisione del LoQ con errore totale $\leq 35\%$ (Modello Westgard). Il LoQ del saggio di risperidone totale è di 16 ng/mL.

LoD

Il LoD corrisponde al valore più basso di analita correttamente rilevabile ($\geq 95\%$ dei risultati superiori al limite di bianco). Il LoD del saggio di risperidone totale è di 7 ng/mL.

Gamma di misurazione

La gamma di misurazione del saggio di risperidone totale è di 16-120 ng/mL.

Specificità

Metabolismo

Il risperidone viene ampiamente metabolizzato nel fegato dal CYP2D6 e, in quantità inferiore, dal CYP3A4.¹ La trasformazione biologica del CYP2D6 fornisce al metabolita maggiore, (\pm) 9-idrossi-risperidone (paliperidone) i cui enantiomeri sono attivi quanto il farmaco progenitore. L'effetto terapeutico del risperidone è dovuto all'esposizione totale al risperidone e al metabolita attivo.

Nel siero vi sono altri due metaboliti minori. Il 7-idrossi-risperidone è presente nella misura dell'1-5% del farmaco progenitore.¹⁷ È stato rilevato che il metabolita minore N-desalchil-risperidone è presente per il 10-13% del farmaco progenitore.¹⁷

Il paliperidone non viene di per se stesso metabolizzato in modo esteso.¹⁸ Non è stato rilevato alcun metabolita nel plasma e il paliperidone occupa il 97% nell'area al di sotto della curva dopo 24 ore.¹⁹

La specificità dei seguenti metaboliti è stata testata in assenza e in presenza di risperidone a 20 e 60 ng/mL.

Metaboliti del risperidone

Composto	Testato a (ng/mL)	Reattività incrociata
9-idrossi-risperidone	con risperidone per concentrazioni di risperidone totale di 20, 60 e 120 ng/mL	101%
7-idrossi-risperidone	10	< 60%
N-desalchil risperidone	20	<5%

Sostanze interferenti

È stato condotto il test degli interferenti secondo le linee guida CLSI EP7-A2:20 Non è stato osservato alcun scostamento significativo del saggio dai campioni con i seguenti interferenti endogeni a livelli noti.

Interferente	Livello	
Fattore reumatoide	508 IU/mL	
Effetto matrice proteica totale	11,0 g/dL	110 g/L
Interferenza da ittero	18,32 mg/dL	313 µmol/L
Interferenza da lipemia	1.828 mg/dL	20 mmol/L
Emolizzato	1050 mg/dL	

Reattività incrociata

La specificità dei reagenti incrociati è stata testata in assenza e in presenza di risperidone e paliperidone a 20 e 60 ng/mL.

La reattività incrociata è stata testata secondo le linee guida CLSI EP7-A2.²⁰ I seguenti composti non hanno mostrato interferenze con il saggio di risperidone totale: la reattività incrociata è stata ≤3%, oppure lo scostamento sistematico del saggio è stato ≤13 %.

Composto	Testato a (ng/mL)	Composto	Testato a (ng/mL)
Acetaminofene (Paracetamolo)	200.000	Acetazolamide	60.000
Acido acetilsalicilico	500.000	Albuterolo (Salbutamolo)	1.000
Alendronato sodico	1.000	Alfatocoferolo	40.000
Alprazolam	2.000	Amantadina	10.000
Amikacina solfato	100.000	Amiloride HCl diidrato	500
Amisulpride	400	Amitriptilina	1.000
Amlodipina besilato	100	Amoxicillina	80.000
S (+)-amfetamina	1.000	Aripiprazolo	500
Acido L-ascorbico	60.000	Atomoxetina	5.000
Atorvastatina calcio	600	Baclofene	3.000
Benzatropina	400	Betametasona	100
Biotina	300	Biperidene	100
Budesonide	2,2	Bupropione	3.000
Buspirone	20	Caffeina	60.000
Carbonato di calcio	300.000	Carbamazepina	30.000
Cefalexina	200.000	Celecoxib	1.000
Cetirizina dicloridrato	3.500	8-cloroteofillina	3.000
Clorpromazina HCl	2.500	Cimetidina	20.000
Ciprofloxacina	10.000	Citalopram HBr	750
Clindamicina	50.000	Clonazepam	150
Clotrimazolo	50	Clozapina	1.000
Codeina	2.000	Cortisolo	300
(-)-cotinina	2.000	Desloratadina	600
Desvenlafaxina	400	Destrometorfano	1.000
Diazepam	6.000	Difenidramina HCl	6.000
Acido docosaesaenoico etil estere	150.000	Doxiciclina HCl	35.000
Duloxetina	200	Eritromicina	60.000

Composto	Testato a (ng/mL)	Composto	Testato a (ng/mL)
Escitalopram	100	Estradiolo	1,2
Eszopiclone	200	Etanolo	10.000.000
Famotidina	600	Fenofibrato	50.000
Fluoxetina HCl	4.000	Fluticasone propionato	1
Acido folico	15	Furosemide	60.000
Gentamicina solfato	30.000	Glibenclamide (Glyburide)	2.000
Aloperidolo decanoato	1.500	Eparina sodica sale	3 U/mL
Idroclorotiazide	6.000	Ibuprofene	500.000
lloperidone	10	Indinavir solfato	400
Lamivudina	2.000	Lamotrigina	15.000
Lansoprazolo	1.000	Lisinopril diidrato	350
Carbonato di litio	250.000	Lorazepam	1.000
Lovastatina	500	Meclizina	500
Metformina	40.000	Metotrimeprazina	200
Metilfenidato HCl	350	Metoclopramide HCl	500
Metoprololo tartrato	5.000	Metronidazolo	120.000
Mirtazapina	300	Mometasone furoato	1
Morfina	500	Naproxene sodico	500.000
Nateglinide	20.000	Nefazodone HCl	3.500
Acido nicotinico	20.000	Nordazepam	5.000
Nortriptilina	1.000	Olanzapina	300
Omeprazolo	6.000	Oxazepam	5.000
Oxcarbazepina	35.000	Oxicodone	500
Acido pantotenico	150	Paroxetina	1.000
Penicillina V	6.000	Perfenazina	100
Fentermina	500	Pimozide	20
Pipamperone dicloridrato	400	Potassio EDTA	1.000
Pravastatina sodica	150	Prednisolone	3.000

Composto	Testato a (ng/mL)	Composto	Testato a (ng/mL)
Pregabalina	5.000	Prometazina	1.200
R,R (-)-pseudoefedrina	10.000	S,S (+)-pseudoefedrina	10.000
Piridossina HCl	100	Chetiapina	500
Chinidina	12.000	Ranitidina	6.000
Retinolo	4.000	Riboflavina	200
Rosuvastatina calcica	50	Acido salicilico	500.000
Idrocloridrato di sertralina	600	Simvastatina	30
Sodio fluoruro	150	Spironolattone	600
Sulfametoxazolo	400.000	Temazepam	5.000

Composto	Testato a (ng/mL)	Composto	Testato a (ng/mL)
Teofillina	40.000	Tiamina HCl	50
Topiramato	10.000	Triamcinolone acetonide	10
Triamterene	9.000	Triazolam	40
Acido valproico	500.000	Vancomicina HCl	100.000
Venlafaxina HCl	400	Vitamina B12	1
Vitamina D2	40	Vitamina K1	1
Warfarina	10.000	Ziprasidone	200
Zolpidem emitartrato	5.000	Zonisamide	40.000
Zopiclone	100		

Recupero

I pazienti sottoposti a terapia con risperidone presentano nel siero sia il risperidone (RSP) che il metabolita attivo paliperidone (PAL). Pertanto, per valutare il recupero del saggio del risperidone totale, sono stati addizionati sia il risperidone che il metabolita attivo paliperidone in quattro singoli sieri normali senza risperidone. Il recupero percentuale è stato determinato dividendo la concentrazione osservata di ogni campione per la concentrazione attesa di paliperidone + risperidone aggiunto.

Percentuale media di recupero

ng/mL Teorici	Rapporto RSP:PAL	Percentuale di recupero	Rapporto RSP:PAL	Percentuale di recupero
20	4:1	90 – 120	1:4	90 – 120
60	4:1	90 – 108	1:4	92 – 115
120	4:1	90 – 110	1:4	95 – 115

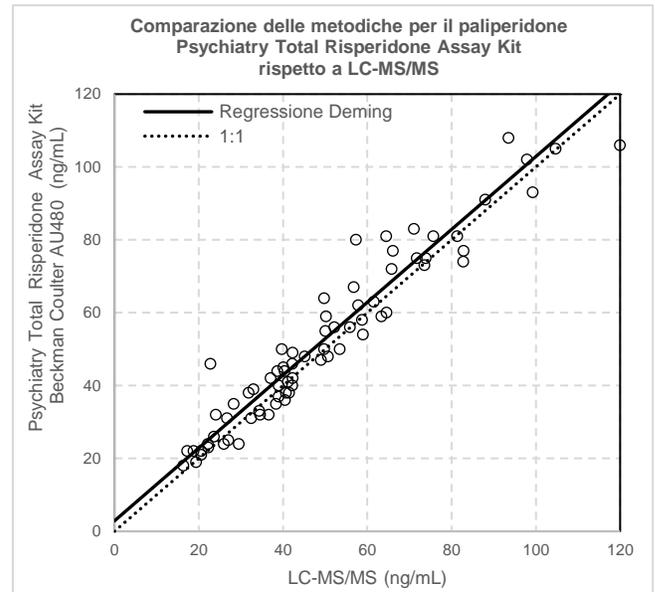
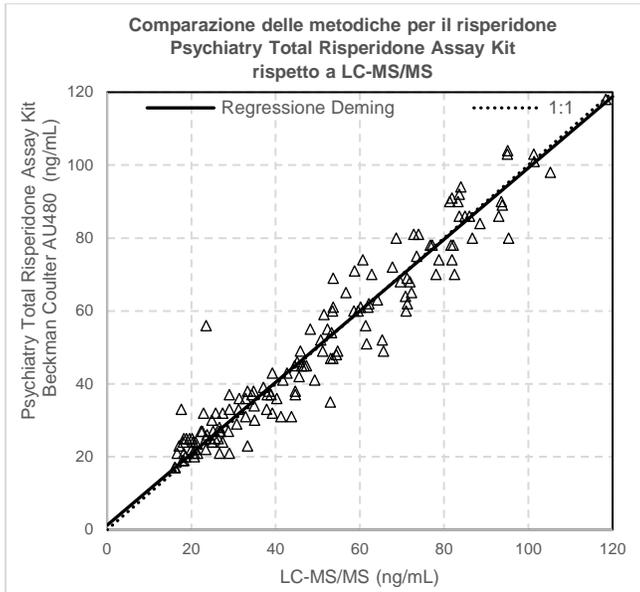
Linearità

La linearità del saggio di risperidone totale è stata verificata attenendosi alle linee guida CLSI EP6-A.²¹ Undici campioni di linearità che ricoprivano l'intera gamma di misurazione sono stati preparati in siero umano rafforzato con risperidone e undici campioni di linearità che ricoprivano l'intera gamma di misurazione sono stati preparati in siero umano rafforzato con paliperidone. La deviazione dalla linearità (n=5) per undici campioni con risperidone o paliperidone è stata di ≤ 10%. Il saggio è risultato lineare entro la gamma di misurazione da 16 a 120 ng/mL.

Comparazione delle metodiche

I risultati del saggio di risperidone totale sono stati confrontati con LC-MS/MS convalidato usando campioni di pazienti che assumevano risperidone o paliperidone secondo le linee guida CLSI EP09-A3.²² È stata eseguita un'analisi della regressione Deming su 146 campioni di pazienti che assumevano risperidone e 119 che assumevano paliperidone. Vengono qui riportati i risultati di un solo lotto.

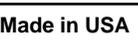
Statistiche di regressione Deming Psychiatry Total Risperidone Assay rispetto a LC-MS/MS		
Statistica	Campioni di risperidone	Campioni di paliperidone
Curva	0,98	1,00
Intercettazione	1	3
Coefficiente di correlazione (R)	0,96	0,94
N	146	119
Gamma di concentrazione (LC-MS/MS)	16-118 ng/mL	16-120 ng/mL



Documentazione di riferimento

1. Janssen Pharmaceuticals, Inc. Risperdal® (risperidone) Prescribing information. 2017.
2. Janssen Pharmaceuticals, Inc. Risperdal Consta® (risperidone) Long-acting Injection Prescribing Information. 2017.
3. Janssen Pharmaceuticals, Inc. Invega® (paliperidone) Prescribing information. 2017.
4. Janssen Pharmaceuticals, Inc. Invega Sustenna® (paliperidone palmitate) extended-release injectable suspension Prescribing Information. 2017.
5. Seto K, Dumontet J, Ensom MH. Risperidone in schizophrenia: is there a role for therapeutic drug monitoring? *Ther Drug Monit.* 2011;33(3):275-283.
6. 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.
7. 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.
8. Haddad PM, Brain C, Scott J. Nonadherence with antipsychotic medication in schizophrenia: challenges and management strategies. *Patient Relat Outcome Meas.* 2014;5:43-62.
9. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry.* 2018;51:9-62.
10. Bowskill SVJ, Handley SA, Fisher DS, Flanagan RJ, Patel MX. Risperidone and Total 9-Hydroxyrisperidone in Relation to Prescribed Dose and Other Factors: Data From a Therapeutic Drug Monitoring Service, 2002–2010. *Ther Drug Monit.* 2012;34(3):349-355.
11. Lostia AM, Mazzarini L, Pacchiarotti I, et al. Serum levels of risperidone and its metabolite, 9-hydroxyrisperidone: correlation between drug concentration and clinical response. *Ther Drug Monit.* 2009;31(4):475-481.
12. Aravagiri M, Marder SR, Nuechterlein KH, Gitlin MJ. Intra- and interindividual variations in steady-state plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in schizophrenic patients treated chronically with various doses of risperidone. *Ther Drug Monit.* 2003;25(6):657-664.
13. Gefvert O, Eriksson B, Persson P, et al. Pharmacokinetics and D2 receptor occupancy of long-acting injectable risperidone (Risperdal Consta) in patients with schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2005;8(1):27-36.
14. Melkote R, Singh A, Vermeulen A, Remmerie BM, Savitz A. Relationship between Antipsychotic Blood Levels and Treatment Failure during the CATIE Study. International Congress on Schizophrenia Research. 2017; Poster.
15. 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.
16. 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.
17. Mannens G, Huang ML, Meuldermans W, Hendrickx J, Woestenborghs R, Heykants J. Absorption, metabolism, and excretion of risperidone in humans. *Drug Metab Dispos.* 1993;21(6):1134-1141.
18. Spina E, Cavallaro R. The pharmacology and safety of paliperidone extended release in the treatment of schizophrenia. *Expert Opin Drug Saf.* 2007;6(6):651-662.
19. Vermeir M, Naessens I, Remmerie B, et al. Absorption, metabolism, and excretion of paliperidone, a new monoaminergic antagonist, in humans. *Drug Metab Dispos.* 2008;36(4):769-779.
20. CLSI. Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline – Second Edition CLSI document EP7-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005
21. NCCLS, "Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline", NCCLS document EP6-A. Wayne, PA: NCCLS; 2003.
22. 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.

SIMBOLI USATI

	Dispositivo diagnostico <i>in vitro</i>		Consultare le istruzioni d'uso
	Codice prodotto		Data di scadenza
	Codice lotto		Limiti di temperatura
	Produttore	Rx only	Per solo uso prescrittivo
 	Reagente 1 Reagente 2	 (N) x	Prima dell'uso capovolgere delicatamente i reagenti (R1 e R2) N volte
	Marchio CE		Marchio UK
	Rappresentante autorizzato per la Svizzera		Rappresentante autorizzato per la Comunità europea
	Prodotto negli USA		

Per assistenza tecnica:

Contattare il Centro di assistenza tecnica clienti (Customer Technical Support Center) al numero + 1-800-854-3633 (USA & Canada).

In altri Paesi, contattare il rappresentante locale Beckman Coulter.

ULTERIORI INFORMAZIONI

Per informazioni più dettagliate sui sistemi AU, fare riferimento al manuale appropriato al sistema in uso. Beckman Coulter non produce il reagente né svolge il controllo qualità o altri test su singoli lotti, pertanto non può essere ritenuta responsabile della qualità dei dati ottenuti, che è causata dalle prestazioni del reagente, a qualunque variazione tra i lotti di reagente o da modifiche dei protocolli da parte del produttore.

DANNI DURANTE IL TRASPORTO

Si prega di informare il Centro di assistenza clinica (Clinical Support Center) di Beckman Coulter qualora il prodotto ricevuto risultasse danneggiato.

Beckman Coulter, il logo stilizzato, e i marchi di prodotti e servizi Beckman Coulter qui citati sono marchi di fabbrica o marchi registrati di Beckman Coulter, Inc. negli Stati Uniti e in altri Paesi.



EMERGO EUROPE
Westervoortsedijk 60,
6827 AT Arnhem
The Netherlands



Casus Switzerland GmbH
Hinterbergstrasse 49
6312 Steinhausen
Switzerland

Saladax Biomedical, Inc.
116 Research Dr.
Bethlehem, PA 18015 USA
www.saladax.com/bci_applications/

Responsabile per il Regno Unito:
Emergo Consulting (UK) Limited
c/o Cr360 – UL International
Compass House, Vision Park Histon
Cambridge CB24 9BZ
Regno Unito

Sponsor per l'Australia
ACRA Regulatory Services Pty Ltd
7/ 84 Poinciana Avenue,
Tewantin, QLD 4565 Australia

Sponsor per la Nuova Zelanda
ACRA Regulatory Services Limited
182 Teasdale Street,
Te Awamutu, 3800, Nuova Zelanda

© 2023, Saladax Biomedical, Inc.

Distribuito da:
Beckman Coulter, Inc.
250 S. Kraemer Blvd.
Brea, CA 92821 USA