



Psychiatry Clozapine Assay Kit

(Kit del saggio di clozapina Psychiatry)

DESTINAZIONE D'USO

Solo Rx

Il Psychiatry Clozapine Assay Kit è destinato alle misurazioni quantitative *in vitro* di clozapina nel siero e nel plasma umano effettuate con analizzatori di biochimica clinica automatizzati. Le misurazioni ottenute vengono utilizzate per monitorare l'osservanza della terapia con clozapina da parte del paziente e per aiutare ad assicurare un trattamento appropriato.

RIEPILOGO E SPIEGAZIONE DEL TEST

La clozapina, 8-cloro-11-(4-metilpiperazin-1-il)-5H-dibenzo [b,e] [1,4], è un derivato tricyclico della dibenzodiazepina, agente antipsicotico atipico, utilizzato nel trattamento della schizofrenia resistente e per ridurre i comportamenti suicidi nella schizofrenia e dei disturbi schizoaffettivi.¹

La non-osservanza dell'assunzione dei farmaci è una condizione ben nota nei pazienti con malattie mentali gravi.² 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.^{3,4} La misurazione della clozapina fornisce ai medici la prova oggettiva di concentrazioni che potrebbero essere correlate all'osservanza dell'assunzione dei farmaci da parte del paziente.⁵

Il saggio di clozapina (Brevetto US 8.771.972) è un saggio di agglutinazione omogenea di due nanoparticelle reattive utilizzato per la rilevazione della clozapina nel siero umano e nel plasma. 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 Clozapine Assay Kit REF C82914	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 clozapina 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 del saggio di clozapina 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 o plasma EDTA. Non usare provette di separazione del siero o del plasma.

Per i test su neurolettici sono stati raccomandati campioni con concentrazione minimale, o C_{min} , in stato di equilibrio.⁵ Dopo una settimana di trattamento con lo stesso dosaggio, raccogliere i campioni prima del dosaggio successivo.⁶

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

PROCEDURA

Saggio

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

Materiali forniti:

REF C82914 – Psychiatry Clozapine 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 di reagenti;
- dopo l'esecuzione di una manutenzione primaria dello strumento;
- quando necessario, dopo le procedure di controllo qualità.

Controllo qualità (QC)

Ogni laboratorio dovrebbe definire proprie procedure di QC per il kit del saggio della clozapina. 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 QC 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 per la clozapina è $3,06 \times \text{ng/mL} = 1 \text{ nmol/L}$.

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 dei 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 di clozapina è stato convalidato per il siero e il plasma. Non usare provette di separazione del siero o del plasma.

Come per qualsiasi dosaggio che utilizza anticorpi murini, esiste la possibilità di interferenze da parte degli anticorpi umani antimurini (HAMA) nel campione. Potenzialmente è possibile che i campioni che contengono tali anticorpi producano risultati erronei per la clozapina, non in linea con il profilo clinico del paziente.

VALORI ATTESI

Non è stata completamente definita la gamma terapeutica per la clozapina nel siero e nel plasma. È comunque stata proposta una quantità da 300 a 600 ng/mL.⁵ Si prevede che le concentrazioni misurate su pazienti che seguono la terapia in stato di equilibrio rimangano nell'intervallo di misurazione del saggio. A causa dell'elevata variabilità fra i pazienti, di reazioni imprevedibili e dell'importanza dell'osservanza della terapia per il successo della medesima, è stato raccomandato il monitoraggio farmacologico terapeutico della clozapina.⁵ La complessità dello stato clinico, le differenze individuali in termini di sensibilità e la somministrazione congiunta di altri farmaci possono contribuire a definire requisiti diversi per avere livelli ottimali di clozapina 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 della clozapina 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 EP05-A3.⁷ Sono stati sottoposti a test tre controlli Control Kit 2 e quattro serie di campioni clinici (Clinico 1, 2, 3, 4).

Campione	N	Media (ng/mL)	Ripetibilità	In laboratorio
			CV	CV
Controllo 1	80	156	3,6%	5,7%
Controllo 2	80	474	2,4%	4,8%
Controllo 3	80	945	2,9%	5,2%
Clinico 1	80	148	3,6%	6,6%
Clinico 2	80	338	2,2%	4,2%
Clinico 3	80	577	2,6%	4,3%
Clinico 4	80	926	3,6%	5,1%

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-A2.⁸

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 clozapina è di 68 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 clozapina è di 39 ng/mL.

Gamma di misurazione

La gamma di misurazione del saggio di clozapina è di 68-1.500 ng/mL.

Specificità

Metabolismo

La clozapina è ampiamente metabolizzata nel fegato da CYP1A2 e, in misura minore, da CYP2D6 e CYP3A4. Nel sangue i metaboliti maggiori sono due: norclozapina e clozapina N-ossido che, rispettivamente, hanno una attività limitata e assente.¹

La specificità dei seguenti metaboliti è stata testata in assenza e in presenza di clozapina a 350 e 600 ng/mL.

Metaboliti della clozapina

Composto	Testato a (ng/mL)	% scostamento
Clozapina N-ossido	250	2%
Norclozapina	800	2%

Sostanze interferenti

È stato condotto il test degli interferenti secondo le linee guida CLSI EP7-A2.⁹ Non è stato osservato alcuno 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	12,5 g/dL	125 g/L
Interferenza da ittero	18,18 mg/dL	310,88 µmol/L
Interferenza da lipemia	2586 mg/dL	29 mmol/L
Emolizzato	1050 mg/dL	

Reattività incrociata

La specificità dei reagenti incrociati è stata testata in assenza e in presenza di clozapina a 350 e 600 ng/mL.

È stato condotto il test sulla reattività incrociata secondo le linee guida CLSI.⁹⁻¹¹ I seguenti composti presentavano interferenze meno che clinicamente rilevanti (ovvero <10% di scostamento nel saggio di clozapina).

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 idrocloridrato	10.000
Amikacina solfato	100.000	Amiloride HCl diidrato	500
Amisulpride	400	Amitriptilina	1.000
Amlodipina besilato	100	S (+)-amfetamina	1.000
Amoxapina	2.900	Amoxicillina	80.000
Aripiprazolo	500	Acido L-ascorbico	60.000
Asenapina	500	Atomoxetina	5.000
Atorvastatina calcio	600	Baclofene	3.000
Benzatropina	400	Betametassone	100
Biotina	300	Biperidene	100
Blonanserin	100	Brexpiprazolo	1.000
Bromperidolo	100	Budesonide	50
Bupropione	3.000	Buspirone	200
Caffeina	60.000	Carbonato di calcio	300.000
Cannabidiolo	100	Cannabinolo	100

Composto	Testato a (ng/mL)	Composto	Testato a (ng/mL)
Carbamazepina	30.000	Cariprazina	50
L-Carnosina	50.000	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	Clotiapina	500
Clotrimazolo	50	Codeina	2.000
Cortisolo	300	(-)-Cotina	2.000
Ciclosporina A	9.000	Desloratadina	600
Desvenlafaxina	400	Destrometorfano	1.000
Diazepam	6.000	Difenidramina HCl	6.000
Divalproex sodico	50.000	Acido docosaesaenoico etile estere	150.000
Donepezil	50.000	Doxiciclina HCl	35.000
Droperidolo	100	D-Serina	100.000
Duloxetina	200	Eritromicina	60.000
Escitalopram	100	Eszopiclone	200
Etanolo	10.000.000	Famotidina	600

Composto	Testato a (ng/mL)	Composto	Testato a (ng/mL)
Fenofibrato	50.000	Fentanil	600
Fluoxetina HCl	4.000	Fluticasone propionato	1
Fluvoxamina	2.000	Acido folico	15
Furosemide	60.000	Galantamina	100
Gentamicina solfato	30.000	Glibenclamide (Glyburide)	2.000
Aloperidolo	1.000	Eparina sodica sale	50 U/mL
Idroclorotiazide	6.000	Ioscina (Scopolamina HBr)	100
Ibuprofene	500.000	lloperidone	10
Imipramina	700	Indinavir solfato	400
Lattuloso	10.000	Lamivudina	2000
Lamotrigina	15.000	Lansoprazolo	1.000
Lisinopril diidrato	350	Carbonato di litio	250.000
Lorazepam	1.000	Lovastatina	500
Loxapina	150	Lurasidone	100
Meclizina diidrocloidrato	500	Metformina	40.000
Metotrimeprazina	200	Metilfenidato HCl	350
Metoclopramide HCl	500	Metoprololo tartrato	5.000
Metronidazolo	120.000	Midazolam	1.000
Milnacipran	10.000	Mirtazapina	300
Mometasone furoato	50	Morfina	500
Naltrexone	50	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
Paliperidone	60	Acido pantotenico	150
Paroxetina	1.000	Penicillina V	6.000
Perazina	1.000	Perlapine	150

Composto	Testato a (ng/mL)	Composto	Testato a (ng/mL)
Perfenazina	100	Fenobarbital	50.000
Fentermina	500	Fenitoina	50.000
Pimozide	20	Pipamperone dicloidrato	400
Potassio EDTA	1000	Pravastatina sodica	150
Prednisolone	3.000	Pregabalina	5.000
Prociclidina	1.000	Prometazina	1.200
R,R-(-)-pseudoefedrina	10.000	S,S (+)-pseudoefedrina	10.000
Piridossina HCl	100	Chetiapina	500
Chinidina	12.000	Raloxifene	50
Ranitidina	6.000	Retinolo	4.000
Riboflavina	200	Rifampicina	65.000
Risperidone	60	Rosuvastatina calcica	50
Acido salicilico	500.000	Sarcosina	1.000
Sertindolo	50	Idrocloidrato di sertralina	600
Simvastatina	30	Benzoato di sodio	400.000
Sodio fluoruro	150	Spironolattone	600
Sulfametoxazolo	400.000	Sulpiride	50.000
Temazepam	5.000	Teofillina	40.000
Tiamina HCl	50	Topiramato	10.000
Trazodone HCl	6.000	Triamcinolone acetonide	10
Triamterene	9.000	Triazolam	40
Acido valproico	500.000	Vancomicina HCl	100.000
Vareniclina	50	Venlafaxina HCl	400
Vitamina B12	50	Vitamina D2	40
Vitamina K1	50	Warfarina	10.000
Ziprasidone	200	Zolpidem emitartrato	5.000
Zonisamide	40.000	Zopiclone	100
Zuclopentixolo	250		

Recupero

Nei 3 controlli è stato rilevato il recupero della clozapina e due serie di campioni clinici misurati per lo studio delle performance di precisione EP05-A3. Il recupero percentuale è stato determinato dividendo la concentrazione misurata di ogni campione per la concentrazione attesa di clozapina. Il recupero percentuale si è attestato tra il 97% e il 116%.

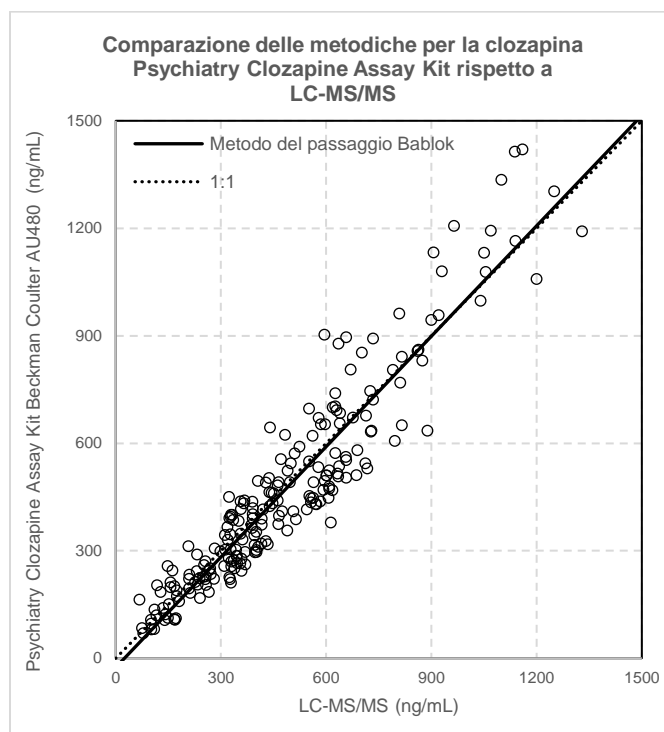
Linearità

La linearità del saggio di clozapina è stata verificata attenendosi alle linee guida CLSI EP6-A.¹² Undici campioni di linearità che ricoprono la gamma di misurazione sono stati preparati in siero umano rafforzato con clozapina. La deviazione dalla linearità (n = 5) è stata ≤ 10%. Il saggio è risultato lineare entro la gamma di misurazione da 68 a 1.500 ng/mL.

Comparazione delle metodiche

I risultati del saggio di clozapina sono stati confrontati con LC-MS/MS convalidato in base alle linee guida CLSI EP09-A3.¹³ È stata eseguita un'analisi di regressione di passaggio Bablock su 213 campioni di pazienti.





Statistica di regressione Clozapine Assay Kit rispetto a LC-MS/MS	
Curva	1,027
Intercettazione	-25,5
Coefficiente di correlazione (R)	0,9397
N	213
Gamma di concentrazione (LC-MS/MS)	68 - 1330



Documentazione di riferimento

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.

SIMBOLI USATI

	Dispositivo diagnostico <i>in vitro</i>		Prima dell'utilizzo, 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