



Psychiatry Clozapine Assay Kit (Klozapinanalytiskt Psychiatry)

AVSEDD ANVÄNDNING

Endast på ordination

Psychiatry Clozapine Assay Kit är avsett för kvantitativ mätning *in vitro* av klozapin i humant serum och plasma med automatiserade analysinstrument för klinisk kemi. Mätningar som erhålls används för att övervaka patientföljsamhet vid behandling med klozapin i syfte att säkerställa korrekt behandling.

SAMMANFATTNING OCH BESKRIVNING AV TESTET

Klozapin 8-Kloro-11-(4-metyl-1-piperaziny)-5H-dibenso[b,e][1,4]diazepin är ett tricykliskt dibensodiazepinderivat, ett atypiskt antipsykotiskt medel som används för att behandla resistent schizofreni och minska självmordsrisken hos patienter med schizofreni och schizoaffektivt syndrom.¹

Bristande läkemedelsföljsamhet hos patienter med allvarlig psykisk sjukdom är ett välkänt fenomen.² Fastän läkemedelsföljsamhet är avgörande för ett framgångsrikt behandlingsresultat är följsamhet det som troligast inte blir korrekt utvärderat.^{3,4} Mätningar av klozapin ger kliniker objektiv evidens på koncentrationer som kan relateras till patientens följsamhet.⁵

Klozapinanalysen (amerikanskt patent 8,771,972) är en homogen analys för nanopartikelagglutination som används för detektering av klozapin i humant serum och plasma. Den baseras på konkurrens mellan läkemedel och läkemedelskonjugat för bindning till läkemedelsspecifika antikroppar som är kovalent bundna till nanopartiklar. Partikelaggregeringens utsträckning kan följas med spektrofotometri i analysinstrument för klinisk kemi.

REAGENSER

Reagensmängden i kitet räcker till 100 tester.

Psychiatry Clozapine Assay Kit REF C82914	Kvantitet x volym
Reagens 1 R1 Reaktionsbuffert som innehåller läkemedelskonjugat, protein och buffert	1 x 10,0 ml
Reagens 2 R2 Nanopartikelreagens som innehåller monoklonal antikropp bunden till nanopartiklar i en buffrad lösning	1 x 5,0 ml

VARNINGAR OCH FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER

- Endast för *in vitro*-diagnostik.
- För diagnostiska ändamål ska resultaten bedömas tillsammans med patientens anamnes, klinisk undersökning och andra fynd.
- Vidta de normala försiktighetsåtgärder som krävs vid hantering av alla laboratoriereagenser.
- Följ reagensens hanteringsanvisningar. Felaktig blandning av reagenser kan påverka analysens prestanda.
- Samtliga komponenter i klozapinanalysen innehåller mindre än 0,1 % natriumazid. Undvik kontakt med hud och slemhinnor. Spola påverkade områden med rikliga mängder vatten. Sök omedelbart läkarvård om reagensen förtärs eller kommit i kontakt med ögonen. Spola alltid med rikliga mängder vatten vid kassering av sådana reagenser, för att förhindra ansamling av azider.
- Säkerhetsdatabladet (SDB) finns tillgängligt på https://www.saladax.com/bci_applications/

HANTERING AV REAGENS

Reagenserna i klozapinanalysen är färdiga att användas.

Blanda reagenserna (R1 och R2) genom att vända dem upp och ned försiktigt fem gånger. Undvik att det bildas bubblor. Placera dem därefter i analysinstrumentet.

FÖRVARING OCH STABILITET

Förvara reagenserna svalt i 2-8 °C. Får ej frysas.

Vid förvaring och hantering enligt anvisningarna är öppnade reagenser stabila fram till utgångsdatumet på märkningen. Om reagenserna förvaras fel kan analysprestandan påverkas.

PROVINSAMLING OCH HANTERING

Serum eller EDTA-plasma krävs. Använd inte serum- eller plasmasepareringsrör.

Dalvärde eller C_{\min} -prover i steady state har rekommenderats för att testa antipsykotika.⁵ Efter en veckas behandling på samma dos ska prover tas innan nästa dos.⁶

Bered serum eller plasma inom 3 dagar från provtagningen. Blod-, serum- och plasmaprover kan förvaras i rumstemperatur eller 2 - 8 °C. Förvara serum och plasma i upp till 7 dagar före mätning. Frys (≤ -20 °C) vid längre förvaring. Undvik att frysa och tina prover upprepade gånger.

METOD

Analys

För att köra analysen ska du läsa det instrumentspecifika bladet och vidkommande användarhandbok till analysinstrumentet.

Material som tillhandahålls:

REF C82914 – Psychiatry Clozapine Assay Kit

Material som krävs – tillhandahålls separat:

REF C82911 – Psychiatry Calibrator Kit 2

REF C82912 – Psychiatry Control Kit 2

Kalibrering

Utför en fullständig kalibrering med de sex kalibratorerna i Calibrator Kit 2. Verifiera kalibreringen genom att testa den låga, genomsnittliga och höga kontrollen i Control Kit 2.

Kalibreringsfrekvens - Kalibrering rekommenderas:

- efter byte av ett parti reagenskit,
- efter större underhåll av instrument,
- i enlighet med gängse kvalitetskontrollprocesser.

Kvalitetskontroll (QC)

Varje laboratorium bör fastställa sina egna QC-förfaranden för klozapinanalyskitet. Alla kvalitetskontrollkrav och tester ska utföras i enlighet med lokala och statliga förordningar eller ackrediteringskrav. I enlighet med god laboratoriesed rekommenderas att minst två QC-koncentrationer testas varje dag som patientprov analyseras och varje gång kalibrering utförs. Se till att resultaten av kvalitetskontrollen uppfyller acceptanskriteriet innan du rapporterar patientresultat.

RESULTAT

Analysinstrumentet beräknar automatiskt koncentrationsresultatet från den icke-linjära kalibreringskurvan. Rapportera resultat i ng/ml och nmol/l. Konverteringsfaktorn från ng/ml klozapin är $3,06 \times \text{ng/ml} = 1 \text{ nmol/l}$.

Analysen ska endast användas tillsammans med andra kliniska fynd och laboratoriefynd och resultat från enbart detta test ska inte användas för att fatta beslut kring behandlingen.

Överväg att inhämta analysresultat innan du träffar patienten.

Om analysresultaten inte har kommit ännu, ska beslut om behandling baseras på bästa kliniska omdöme vid tiden då patienten utvärderas utifrån övriga kliniska fynd och laboratoriefynd.

METODENS BEGRÄNSNINGAR

Klozapinanalysen har validerats för serum och plasma. Använd inte serum- eller plasmasepareringsrör.

Som för alla analyser där musantikroppar används finns risk för interferens med humana anti-musantikroppar (HAMA) i provet. Prov som innehåller sådana antikroppar kan potentiellt ge felaktiga klozapinresultat som inte överensstämmer med patientens kliniska profil

FÖRVÄNTADE VÄRDEN

Behandlingsintervallet för klozapin i serum och plasma är inte helt etablerat. Ett behandlingsintervall från 350 till 600 ng/ml⁵ har föreslagits. Uppmätta koncentrationer för följsamma patienter vid steady state förväntas vara inom analysens mätintervall. Bestämning av klozapinkoncentration i blodet har rekommenderats på grund av stora variationer mellan patienter, oförutsägbar reaktion och vikten av följsamhet för framgångsrik behandling.⁵ Det kliniska tillståndets komplexitet, individuella skillnader i känslighet och samadministrerade läkemedel kan bidra till olika behov för att uppnå optimala koncentrationer av klozapin i blodet. Användare ska undersöka överförbarheten av de förväntade värdena till sin egen patientpopulation och fastställa sitt eget referensintervall vid behov. För diagnostiska ändamål ska testfynden alltid bedömas tillsammans med patientens anamnes, klinisk undersökning och andra fynd. Kliniker ska noggrant övervaka patienterna under inledande behandling och dosjusteringar. Det kan bli nödvändigt att ta flera prover för att fastställa förväntad variation av optimala koncentrationer (vid steady state) för individuella patienter.

SPECIFIKA PRESTANDADATA

Nedan visas typiska prestandadata för klozapinanalysen som erhållits i en Beckman Coulter AU480. Resultat som erhålls på enskilda laboratorier kan skilja sig från dessa data.

Precision

Precision och repeterbarhet på laboratoriet verifierades genom hela mätintervallet enligt CLSI:s vägledningsdokument EP05-A3.⁷ Tre Control Kit 2-kontroller och fyra sammanvägningar av kliniska prover (Clinical 1, 2, 3, 4) testades.

Prov	N	Medelvärde (ng/ml)	Repeterbarhet	På laboratoriet
			CV	CV
Control 1	80	156	3,6 %	5,7 %
Control 2	80	474	2,4 %	4,8 %
Control 3	80	945	2,9 %	5,2 %
Clinical 1	80	148	3,6 %	6,6 %
Clinical 2	80	338	2,2 %	4,2 %
Clinical 3	80	577	2,6 %	4,3 %
Clinical 4	80	926	3,6 %	5,1 %

Rapportgräns (LoQ) och detektionsgräns (LoD)

De lägre gränserna för rapportering och detektering etablerades med CLSI:s vägledningsdokument EP17-A2.⁸

LoQ

LoQ fastställdes med ett noggrannhetsmål vid LoQ på ≤ 35 % totalt fel (Westgard-modellen). LoQ för klozapinanalysen är 68 ng/ml.

LoD

LoD är den lägsta analytmängden som kan detekteras tillförlitligt (≥ 95 % av resultaten högre än blankgränsen). LoD för klozapinanalysen är 39 ng/ml.

Mätintervall

Mätintervallet för klozapinanalysen är 68 - 1 500 ng/ml.

Specifitet

Metabolism

Klozapin metaboliseras huvudsakligen i levern av CYP1A2 och i mindre omfattning av CYP2D6 och CYP3A4. Det finns två huvudmetaboliter i blodet: norklozapin och klozapin-N-oxid, som har begränsad respektive ingen aktivitet.¹

Specifitet för följande metaboliter testades i frånvaro och närvaro av klozapin vid 350 och 600 ng/ml.

Klozapinmetaboliter

Förening	Testad vid (ng/ml)	% bias
Klozapin-N-oxid	250	2 %
Norklozapin	800	2 %

Interfererande ämnen

Interferenstester utfördes enligt CLSI:s vägledningsdokument EP7-A2.⁹ Ingen signifikant analysbias observerades från prover med följande endogena interferenser vid de angivna nivåerna:

Interferens	Nivå	
Reumatoid faktor	508 IU/ml	
Total proteinmatriseffekt	12,5 g/dl	125 g/l
Iktisk interferens	18,18 mg/dl	310,88 µmol/l
Lipemisk interferens	2 586 mg/dl	29 mmol/l
Hemolysat	1 050 mg/dl	

Korsreaktivitet

Specificitet för följande korsreagenser testades i frånvaro och närvaro av klozapin vid 350 och 600 ng/ml.

Korsreaktiviteten testades enligt CLSI:s vägledning för interferens.⁹⁻¹¹ Följande föreningar hade mindre än kliniskt relevanta interferenser (dvs. mindre än 10 % bias i klozapinanalysen).

Förening	Testad vid (ng/ml)	Förening	Testad vid (ng/ml)
Acetaminofen	200 000	Acetazolamid	60 000
Acetylsalicylsyra	500 000	Salbutamol	1 000
Natriumalendronatnatrihydrat	1 000	Alfa-tokoferol	40 000
Alprazolam	2 000	Amantadinhydroklorid	10 000
Amikacinsulfat	100 000	Amiloridhydrokloriddihydrat	500
Amisulprid	400	Amitriptylin	1 000
Amlodipinbesilat	100	S (+)-amfetamin	1 000
Amoxapin	2 900	Amoxicillin	80 000
Aripiprazol	500	L-askorbinsyra	60 000
Asenapin	500	Atomoxetin	5 000
Atorvastatinkalcium	600	Baklofen	3 000
Bensatropin	400	Betametason	100
Biotin	300	Biperiden	100
Blonanserin	100	Brexipiprazol	1 000
Bromperidol	100	Budesonid	50
Bupropion	3 000	Buspiron	200
Koffein	60 000	Kalciumkarbonat	300 000
Cannabidiol	100	Cannabinol	100
Karbamazepin	30 000	Kariprazin	50
L-karnosin	50 000	Cefalexin	200 000
Celecoxib	1 000	Cetirizindihydroklorid	3 500
8-kloroteofyllin	3 000	Klorpromazinhydroklorid	2 500

Förening	Testad vid (ng/ml)	Förening	Testad vid (ng/ml)
Cimetidin	20 000	Ciprofloxacin	10 000
Citalopramhydrobromid	750	Klindamycin	50 000
Klonazepam	150	Clotiapin	500
Klotrimazol	50	Kodein	2 000
Kortisol	300	(-)-Kotinin	2 000
Cyklosporin A	9 000	Desloratadin	600
Desvenlafaxin	400	Dextrometorfan	1 000
Diazepam	6 000	Difenhydraminhydroklorid	6 000
Divalproexnatrium	50 000	Dokosaheksaensyraetylester	150 000
Donepezil	50 000	Doxycyklinklorid	35 000
Droperidol	100	D-Serin	100 000
Duloxetin	200	Erytromycin	60 000
Escitalopram	100	Eszopiklon	200
Etanol	10 000 000	Famotidin	600
Fenofibrat	50 000	Fentanyl	600
Fluoxetinhydroklorid	4 000	Flutikasonpropionat	1
Fluvoxamin	2 000	Folsyra	15
Furosemid	60 000	Galantamin	100
Gentamycinsulfat	30 000	Glibenklamid	2 000
Haloperidol	1 000	Heparinnatrium	50 U/ml
Hydroklortiazid	6 000	Hyoscin (Skopolaminhydrobromid)	100

Förening	Testad vid (ng/ml)	Förening	Testad vid (ng/ml)
Ibuprofen	500 000	lloperidon	10
Imipramin	700	Indinavirsulfat	400
Laktulos	10 000	Lamivudin	2 000
Lamotrigin	15 000	Lansoprazol	1 000
Lisinoprildihydrat	350	Litiumkarbonat	250 000
Lorazepam	1 000	Lovastatin	500
Loxapin	150	Lurasidon	100
Meklizinhydroklorid	500	Metformin	40 000
Levomepromazin	200	Metylfenidat-hydroklorid	350
Metoklopramid-hydroklorid	500	Metoprololtartrat	5 000
Metronidazol	120 000	Midazolam	1 000
Milnacipran	10 000	Mirtazapin	300
Mometasonfuroat	50	Morfin	500
Naltrexon	50	Naproxennatrium	500 000
Nateglinid	20 000	Nefazodon-hydroklorid	3 500
Nikotinsyra	20 000	Nordiazepam	5 000
Nortriptylin	1 000	Olanzapin	300
Omeprazol	6 000	Oxazepam	5 000
Oxkarbazepin	35 000	Oxkodon	500
Paliperidon	60	Pantotensyra	150
Paroxetin	1 000	Penicillin V	6 000
Perazin	1 000	Perlavin	150
Perfenazin	100	Fenobarbital	50 000
Fentermin	500	Fenytoin	50 000
Pimozid	20	Pipamperon-dihydroklorid	400

Förening	Testad vid (ng/ml)	Förening	Testad vid (ng/ml)
Kalium-EDTA	1 000	Pravastatinatrium	150
Prednisolon	3 000	Pregabalin	5 000
Procyklidin	1 000	Prometazin	1 200
R,R-(-)-pseudoefedrin	10 000	S,S-(+)-pseudoefedrin	10 000
Pyridoxinhydroklorid	100	Kvetiapin	500
Kinidin	12 000	Raloxifen	50
Ranitidin	6 000	Retinol	4 000
Riboflavin	200	Rifampicin	65 000
Risperidon	60	Rosuvastatinkalcium	50
Salicylsyra	500 000	Sarkosin	1 000
Sertindol	50	Sertralinhydroklorid	600
Simvastatin	30	Natriumbensoat	400 000
Natriumfluorid	150	Spironolaktin	600
Sulfametoxazol	400 000	Sulpirid	50 000
Temazepam	5 000	Teofyllin	40 000
Tiaminhydroklorid	50	Topiramid	10 000
Trazodonhydroklorid	6 000	Triamcinolonacetonid	10
Triamteren	9 000	Triazolam	40
Valproinsyra	500 000	Vankomycin-hydroklorid	100 000
Vareniklin	50	Venlafaxinhydroklorid	400
Vitamin B12	50	Vitamin D2	40
Vitamin K1	50	Warfarin	10 000
Ziprasidon	200	Zolpidemhemitartrat	5 000
Zonisamid	40 000	Zopiklon	100
Zuklopentixol	250		

Utbyte

Utbytet av klozapin bedömdes i de 3 kontrollerna och kliniska sammanvägningar som uppmätts i precisionsstudien EP05-A3. Utbytesprocent fastställdes genom att dividera den uppmätta medelvärdeskoncentrationen i varje prov med den förväntade klozapinkoncentrationen. Utbytesprocenten sträckte sig från 97 till 116 %.

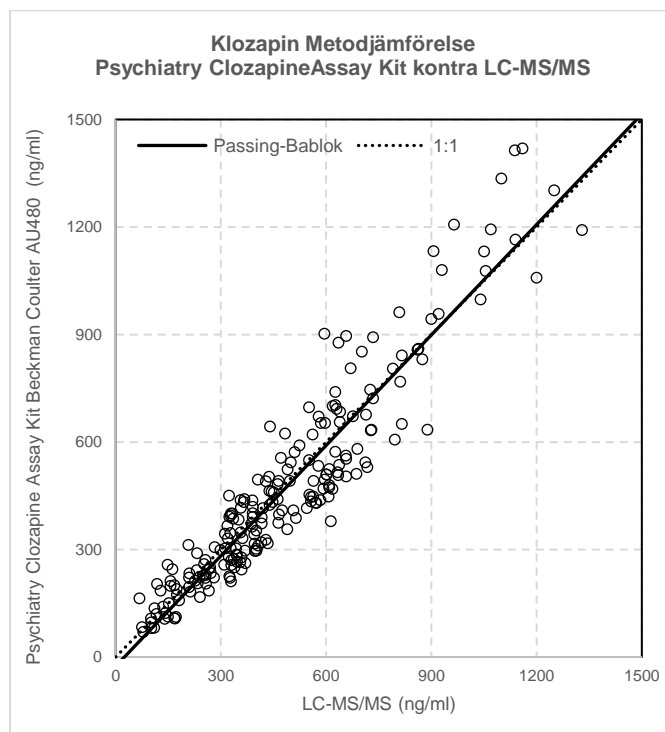
Linjäritet

Linjäriteten av klozapinanalysen verifierades enligt CLSI:s vägledningsdokument EP6-A.¹² Elva linjäritetsprover som täckte mätintervallet bereddes i humant serum som spikats med klozapin. Avvikelse från linjäritet (n=5) var ≤ 10 %. Analysen var linjär över mätintervallet 68 till 1 500 ng/ml.

Metodjämförelse

Resultat från klozapinanalysen jämfördes med en validerad LC-MS/MS enligt CLSI:s vägledningsdokument EP09-A3.¹³ Passing-Babloks regressionsanalys utfördes med 213 patientprover.
















Regressionsstatistik Clozapine Assay Kit kontra LC-MS/MS	
Lutning	1 027
Skärningspunkt	-25,5
Korrelationskoefficient (R)	0,9397
N	213
Koncentrationsintervall (LC-MS/MS)	68 - 1 330



Referenser

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, Díez 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.

SYMBOLER SOM ANVÄNDS

	<i>in vitro</i> diagnostisk produkt		Se bruksanvisningen
	Katalognummer		Används före
	Batchkod		Temperaturbegränsning
	Tillverkare	Rx only	Endast på ordination
 	Reagens 1 Reagens 2	 (N) x	Vänd försiktigt på reagenserna (R1 och R2) N gånger före användning
	CE-märkning		UKCA-märkning
	Auktoriserad representant i Schweiz		Auktoriserad EU-representant
	Tillverkad i USA		

För teknisk support:

Kontakta tekniskt supportcenter för kunder på 1-800-854-3633 (USA och Kanada).

I andra länder kontaktar du din lokala representant för Beckman Coulter.

YTTERLIGARE INFORMATION

För ytterligare information om AU-system, se vidkommande systemhandbok. Eftersom Beckman Coulter inte tillverkar reagensen eller utför kvalitetskontroller eller andra tester på enskilda partier, kan Beckman Coulter inte hållas ansvariga för kvaliteten på de uppgifter som erhålls till följd av reagensprestanda, eventuella skillnader mellan olika reagenspartier eller protokolländringar av tillverkaren.

FRAKTSKADOR

Meddela kliniskt supportcenter hos Beckman Coulter om produkten är skadad vid leverans.

Beckman Coulter, den utformade logotypen och produkt- och servicemärken tillhörande Beckman Coulter omnämnda häri är varumärken eller registrerade varumärken tillhörande Beckman Coulter, Inc. i USA och andra länder.



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/

Ansvarig person i Storbritannien:
Emergo Consulting (UK) Limited
c/o Cr360 – UL International
Compass House, Vision Park Histon
Cambridge CB24 9BZ
Storbritannien

Sponsor i Australien
ACRA Regulatory Services Pty Ltd
7/ 84 Poinciana Avenue,
Tewantin, QLD 4565 Australien

Sponsor i Nya Zeeland
ACRA Regulatory Services Limited
182 Teasdale Street,
Te Awamutu, 3800, Nya Zeeland

© 2023 Saladax Biomedical, Inc.

Distribueras av:
Beckman Coulter, Inc.
250 S. Kraemer Blvd.
Brea, CA 92821 USA