



Psychiatry Total Risperidone Assay Kit (Psychiatryczny zestaw do oznaczania całkowitego stężenia risperidonu)

PRZEZNACZENIE

Wyłącznie na receptę

Psychiatry Total Risperidone Assay Kit jest przeznaczony do ilościowego oznaczania rysperydonu i paliperydonu (9-hydroksyrysperrydon) *in vitro* w surowicy ludzkiej za pomocą automatycznych analizatorów do biochemii klinicznej. Uzyskane wyniki są używane do monitorowania stopnia stosowania się pacjentów do zasad terapii rysperydonem lub paliperydonem, co pomaga zapewnić odpowiednie leczenie.

PODSUMOWANIE I OMÓWIENIE TESTU

Rysperydon (3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzozoksazol-3-yl)-1-piperidynylo] etylo]-6,7,8,9-tetrahydro-2-metylo-4H-pirydo[1,2-a]pirymidyno-4-on) jest pochodną benzoizoksazolu, nietypowego środka antypsychotycznego stosowanego do leczenia schizofrenii, ostrych epizodów manii lub epizodów mieszanych związanych z zaburzeniem dwubiegunowym 1, a także drażliwości związanej z zaburzeniami autystycznymi.^{1,2}

Paliperydon (3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzoksazol-3-yl)piperidyno-1-yl]etylo]-9-hydroksy-2-metylo-6,7,8,9-tetrahydropirydo[3,4-a]pirymidyno-4-on) to pochodna benzoizoksazolu, nietypowy środek antypsychotyczny stosowany w leczeniu schizofrenii i zaburzeń schizoakfetywnych.^{3,4}

Główny metabolit rysperydonu, paliperydon, jest także aktywny farmaceutycznie. Działanie terapeutyczne rysperydonu wynika z łącznej ekspozycji na rysperydon i aktywny metabolit (rysperydon całkowity).⁵ Oznaczenie całkowitego rysperydonu mierzy całkowity poziom aktywnego rysperydonu w surowicy pacjenta: rysperydonu plus paliperydonu. Niestosowanie się do zasad przyjmowania leków to znany problem w przypadku pacjentów z poważnymi chorobami psychicznymi.⁶ Choć regularne stosowanie leków jest niezbędne do uzyskania pomyślnych wyników leczenia, jest ono jednocześnie trudne do dokładnej oceny.^{7,8} Pomiar całkowitego rysperydonu i paliperydonu daje klinicystom obiektywną miarę stężeń, które mogą być związane ze stopniem stosowania się przez pacjenta do zaleceń terapeutycznych.⁹

Oznaczenie całkowitego rysperydonu (amerykański patent nr 8 088 594) to jednorodny, dwuodczynnikiowy test oparty na aglutynacji nanocząsteczek służący do wykrywania rysperydonu i paliperydonu w surowicy ludzkiej. Oparty jest na zasadzie konkurencji pomiędzy lekiem a koniugatami leku o wiązanie do przeciwciał skierowanych przeciwko temu lekowi, kowalencyjnie związanych z nanocząsteczkami. Stopień agregacji cząsteczek można obserwować spektrofotometrycznie za pomocą analizatorów do biochemii klinicznej.

ODCZYNNIKI

Zestaw zawiera odczynnik wystarczający do wykonania 100 testów.

Psychiatry Total Risperidone Assay Kit REF C82918	Ilość × objętość
Odczynnik 1 R1 Bufor reakcyjny, który zawiera lek z koniugatem, białko oraz bufor	1 × 10,0 ml
Odczynnik 2 R2 Odczynnik nanocząsteczkowy, który zawiera przeciwciało monoklonalne związane z nanocząstkami w roztworze buforu	1 × 5,0 ml

OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

- Wyłącznie do diagnostyki in vitro.
- W celu diagnostycznym wyniki należy zawsze oceniać w połączeniu z historią medyczną pacjenta, wynikami badań klinicznych i innymi wynikami.
- Należy stosować normalne środki ostrożności wymagane w przypadku obsługi odczynników laboratoryjnych.
- Postępuj zgodnie z instrukcją postępowania z odczynnikami. Niewłaściwe mieszanie odczynników może wpłynąć na wynik badania.
- Wszystkie składniki testu pod kątem całkowitego rysperydonu zawierają azydek sodu w stężeniu nieprzekraczającym 0,1%. Należy unikać kontaktu ze skórą i błonami śluzowymi. Narażone obszary należy przemyć dużą ilością wody. W przypadku połknięcia odczynników lub dostania się ich do oczu, należy niezwłocznie wezwać pomoc medyczną. Podczas utylizacji takich odczynników zawsze należy je spłukać dużą ilością wody, aby uniknąć gromadzenia się azydku.
- Karta charakterystyki substancji niebezpiecznej (SDS) jest dostępna na stronie https://www.saladax.com/bci_applications/

POSTĘPOWANIE Z ODCZYNNIKAMI

Odczynniki do oznaczania całkowitego poziomu rysperydonu są w postaci gotowej do użycia.

Wymieszaj odczynniki (R1 i R2), delikatnie obracając je pięć razy, starając się nie powodować powstania bąbli powietrza, a następnie umieść je w analizatorze.

PRZECHOWYWANIE I STABILNOŚĆ

Odczynniki należy przechowywać w warunkach chłodniczych, w temperaturze 2–8°C. Nie zamrażać.

Nieotwarte odczynniki przechowywane i obsługiwane zgodnie ze wskazaniami zachowują stabilność do daty ważności podanej na etykiecie. Nieprawidłowe przechowywanie odczynników może wpłynąć na jakość oznaczenia.

POBIERANIE PRÓBEK I POSTĘPOWANIE Z NIMI

Wymagana jest surowica. Nie wolno stosować próbek z separatorem surowicy.

Do badań pod kątem leków antypsychotycznych zalecane są próbki z najmniejszym stężeniem lub C_{min} w stanie stacjonarnym.^{9,10} Po jednym tygodniu leczenia tą samą dawką należy pobrać próbki po upływie 20–24 godzin (dawkowanie raz dziennie) lub 9–12 godzin (dawkowanie dwa razy dziennie) od ostatniej dawki.^{11,12} W przypadku długotrwałej terapii lekami do wstrzykiwań należy pobrać próbki przed podaniem kolejnej dawki.¹³

Surowicę należy przygotować w ciągu 3 dni od pobrania krwi. Próbki krwi i surowicy można przechowywać w temperaturze pokojowej lub w temperaturze 2–8°C. Surowicę można przechowywać maksymalnie przez 7 dni przed oznaczeniem. Jeśli próbki mają być przechowywane dłużej, należy je zamrozić ($\leq -20^{\circ}\text{C}$). Należy unikać powtarzanego zamrażania i rozmrażania próbek.

PROCEDURA

Oznaczenie

Aby przeprowadzić oznaczenie, należy zapoznać się z instrukcją użycia konkretnego aparatu oraz z podręcznikiem użytkownika.

Dostarczane materiały:

REF C82918 – Psychiatry Total Risperidone Assay Kit

Wymagane materiały – dostarczane osobno:

REF C82911 – Psychiatry Calibrator Kit 2

REF C82912 – Psychiatry Control Kit 2

Kalibracja

Należy wykonać pełną kalibrację, wykorzystując sześć kalibratorów zawartych w zestawie kalibratorów Calibrator Kit 2. Zweryfikować kalibrację, oznaczając kontrole niskiego, średniego i wysokiego poziomu zawarte w zestawie kontroli Control Kit 2.

Częstotliwość kalibrowania – Kalibracja jest zalecana:

- po zmianie partii zestawu odczynników,
- po wykonaniu obszernej konserwacji instrumentu,
- zgodnie z wymaganiami procedur kontroli jakości.

Kontrola jakości (QC)

Każde laboratorium powinno ustalić własne procedury kontroli jakości dotyczące zestawu do oznaczeń całkowitego rysperydonu. Wszystkie wymogi i oznaczenia związane z kontrolą jakości należy wykonywać zgodnie z miejscowymi, regionalnymi lub krajowymi przepisami bądź z wymogami akredytacji. Dobra praktyka laboratoryjna sugeruje przeprowadzenie oznaczenia co najmniej dwóch stężeń kontroli jakości każdego dnia, kiedy badane są próbki pacjentów, oraz po każdorazowej kalibracji. Przed przekazaniem wyników pacjentom należy upewnić się, że wyniki kontroli jakości spełniają kryteria akceptowalności.

WYNIKI

Wynik oznaczający stężenie jest automatycznie obliczany przez analizator na podstawie nieliniowej krzywej kalibracyjnej. Wyniki są podawane w ng/ml lub nmol/l. Współczynnik przeliczenia jednostek z ng/ml rysperydonu to $2,44 \times \text{ng/ml} = 1 \text{ nmol/l}$ rysperydonu. Współczynnik przeliczenia jednostek z ng/ml paliperidonu to $2,35 \times \text{ng/ml} = 1 \text{ nmol/l}$ paliperidonu.

Test ten powinien być stosowany wyłącznie w połączeniu z innymi wynikami badań klinicznych i laboratoryjnych, a jego wyniki nie powinny być wykorzystywane do podejmowania decyzji dotyczących leczenia.

Przed konsultacją z pacjentem należy rozważyć uzyskanie wyników testów.

Jeśli wyniki oznaczeń nie są jeszcze dostępne, decyzje o leczeniu powinny być podejmowane na podstawie najlepszej oceny klinicznej w momencie oceny pacjenta, w oparciu o inne wyniki badań klinicznych i laboratoryjnych.

OGRANICZENIA PROCEDURY

Oznaczenie całkowitego rysperydonu zostało zwalidowane pod kątem wykorzystania surowicy. Nie wolno stosować probówek z separatorem surowicy.

Tak jak w przypadku wszystkich testów wykorzystujących mysie przeciwciała istnieje ryzyko zakłóceń wywołanych przez ludzkie przeciwciała antymysie (HAMA) w próbce. Próbkę zawierające takie przeciwciała mogą potencjalnie dawać błędne wyniki dla rysperydonu, niespójne z profilem klinicznym pacjenta.

Haloperydol, badany na poziomie 25 ng/ml, wykazywał reaktywność krzyżową $\leq 28\%$. Fentanyl, badany na poziomie 100 ng/ml, wykazywał reaktywność krzyżową z oznaczeniem na poziomie $\leq 9\%$. Trazodon, badany na poziomie 6000 ng/ml, wykazywał reaktywność krzyżową 1%. Dlatego wysokie stężenia terapeutyczne trazodonu mogą spowodować niepewność wyników. Podwyższony poziom paliperidonu może występować u pacjentów, którym podawany jest haloperydol, fentanyl lub trazodon. Podwyższony poziom paliperidonu może występować u pacjentów, którym podawany jest haloperydol, fentanyl lub trazodon.

Paliperidon to aktywny metabolit rysperydonu. U pacjentów przyjmujących jednocześnie paliperidon i rysperydon paliperidon zostanie policzony jako całkowity rysperydon.

OCZEKIWANE WARTOŚCI

Zakres terapeutyczny całkowitego rysperydonu lub paliperidonu w surowicy nie został w pełni ustalony. Zaproponowano zakres terapeutyczny od 20 do 60 ng/ml dla rysperydonu i paliperidonu.⁹ Oczekuje się, że stężenia mierzone u pacjentów stosujących się do zasad terapii w stanie stacjonarnym będą w zakresie pomiarowym oznaczenia¹⁴. Monitorowanie terapeutycznego leku całkowitego rysperydonu i paliperidonu jest zalecane ze względu na wysoką zmienność pomiędzy pacjentami, nieprzewidywalną odpowiedź oraz istotność stosowania się do zasad terapii dla powodzenia klinicznego.⁹ Złożoność stanu klinicznego, indywidualne różnice wrażliwości oraz jednocześnie stosowane leki mogą przyczyniać się do zaistnienia różnych wymagań dotyczących optymalnego całkowitego poziomu rysperydonu i paliperidonu we krwi. Użytkownicy powinni zbadać przenoszenie oczekiwanych wartości na ich populację pacjentów, a jeśli będzie to konieczne, powinni ustalić własny zakres referencyjny. W celu diagnostycznym wyniki oznaczeń należy zawsze oceniać w połączeniu z historią medyczną pacjenta, wynikami badań klinicznych i innymi wynikami. Lekarze powinni starannie monitorować pacjentów podczas rozpoczynania terapii i dostosowywania dawki. Może być konieczne pobranie wielu próbek w celu określenia oczekiwanej zmienności stężeń optymalnych (w stanie stacjonarnym) u poszczególnych pacjentów.

SPECYFICZNE DANE DOTYCZĄCE JAKOŚCI OZNACZENIA

Poniżej przedstawiono typowe dane dotyczące wydajności oznaczenia całkowitego risperidonu uzyskane w analizatorze AU480 firmy Beckman Coulter. Wyniki uzyskane w poszczególnych laboratoriach mogą różnić się od tych danych.

Precyzja

Precyzja i powtarzalność w ramach laboratorium były weryfikowane w całym zakresie pomiarowym zgodnie z wytycznymi CLSI EP5-A3¹⁵. Zbadano trzy próbki kontrolne z zestawu próbek kontrolnych 1, trzy próbki fortyfikowane rysperydonem (Surowica 1, 2, 3) oraz dwa zestawy próbek klinicznych (Kliniczna 1, 2).

Próbka	N	Średnia (ng/mL)	Powtarzalność	W ramach laboratorium
			CV	CV
Próbka kontrolna 1	80	36	2,8%	3,7%
Próbka kontrolna 2	80	65	2,1%	2,8%
Próbka kontrolna 3	80	99	2,5%	3,3%
Surowica 1	80	21	3,3%	5,0%
Surowica 2	80	59	2,4%	4,2%
Surowica 3	80	78	3,3%	6,0%
Kliniczna 1	80	22	3,0%	4,2%
Kliniczna 2	80	58	3,1%	3,8%

Granica oznaczenia ilościowego (LoQ) oraz granica wykrywalności (LoD)

Dolną granicę oznaczenia ilościowego i wykrywalności ustalono zgodnie z wytycznymi CLSI EP17-A2.¹⁶

LoQ

Wartość LoQ wyznaczono z celem dokładności na poziomie $LoQ \leq 35\%$ całkowitego błędu (model Westgard). Wartość LoQ dla oznaczenia całkowitego rysperydonu to 16 ng/ml.

LoD

LoD to najmniejsza ilość analitu, jaką można w wiarygodny sposób wykryć ($\geq 95\%$ wyników wyższych niż granica próbki ślepej). Wartość LoD dla oznaczenia rysperydonu to 7 ng/ml.

Zakres pomiarowy

Zakres pomiarowy dla oznaczenia całkowitego rysperydonu to 16–120 ng/ml.

Swoistość

Metabolizm

Rysperydon jest silnie metabolizowany w wątrobie przez CYP2D6 i w mniejszym stopniu przez CYP3A4.¹ Biotransformacja przez CYP2D6 daje główny metabolit (\pm) 9-hydroksyrysperydon (paliperydon), którego oba enancjomery są tak samo aktywne jak lek, z którego pochodzą. Działanie terapeutyczne rysperydonu wynika z całkowitej ekspozycji na rysperydon oraz aktywny metabolit.

W surowicy występują dwa pomniejsze metabolity. 7-hydroksyrysperydon stanowi około 1–5% leku macierzystego.¹⁷ Mniej istotny metabolit, N-dezalkilo-rysperydon, według doniesień występuje na poziomie 10–13% leku macierzystego.¹⁷

Sam paliperydon nie jest metabolizowany w wysokim stopniu.¹⁸ Żadne metabolity nie zostały wykryte w osoczu, a paliperydon stanowi 97% powierzchni pod krzywą po upływie 24 godzin.¹⁹

Swoistość dla poniższych metabolitów badano w warunkach braku rysperydonu i w obecności rysperydonu w stężeniach 20 i 60 ng/ml.

Metabolity rysperydonu

Związek	Badano w stęż. (ng/ml)	Reaktywność krzyżowa
9-hydroksyrysperydon	z rysperydonem do całkowitego stężenia rysperydonu równego 20, 60 i 120 ng/ml	101%
7-hydroksyrysperydon	10	<60%
N-dezalkilo-rysperydon	20	<5%

Substancje zakłócające oznaczenie

Badanie interferentów przeprowadzono zgodnie z wytycznymi CLSI EP7-A2.²⁰ Nie zaobserwowano znaczącego błędu analizy w przypadku próbek zawierających następujące endogenne interferenty na podanych poziomach:

Substancja zakłócająca	Poziom	
Czynnik reumatoidalny	508 IU/ml	
Całkowity efekt macierzy białkowej	11,0 g/dl	110 g/l
Zakłócenia żółtaczkowe	18,32 mg/dl	313 µmol/l
Zakłócenia lipemiczne	1 828 mg/dl	20 mmol/l
Hemolizat	1050 mg/dl	

Reaktywność krzyżowa

Swoistość dla poniższych substancji reagujących krzyżowo badano w warunkach braku paliperidonu i w obecności paliperidonu w stężeniach 20 i 60 ng/ml.

Reaktywność krzyżową badano zgodnie z wytycznymi CLSI EP7-A2.²⁰ Następujące związki nie zakłócały badania z olanzapiną: reaktywność krzyżowa była ≤3% lub niepewność oznaczenia była ≤13%.

Związek	Badano w stęż. (ng/ml)	Związek	Badano w stęż. (ng/ml)
Acetaminofen	200 000	Acetazolamid	60 000
Kwas acetylosalicylowy	500 000	Albuterol	1 000
Alendronian sodu	1 000	Alfa-tokoferol	40 000
Alprazolam	2 000	Amantadyna	10 000
Siarczan amikacyny	100 000	Dwuwodny chlorowodorek amiloridu	500
Amisulpryd	400	Amitryptylina	1 000
Bezylan amlopidyny	100	Amoksycylina	80 000
S (+)-amfetamina	1 000	Arypripazol	500
Kwas L-askorbinowy	60 000	Atomoksetyna	5 000
Sól wapniowa atorwastatyny	600	Baklofen	3 000
Benzatropina	400	Betametazon	100
Biotyna	300	Biperiden	100
Budezonid	2,2	Bupropion	3 000
Buspiron	20	Kofeina	60 000
Węglan wapnia	300 000	Karbamazepina	30 000
Cefaleksyna	200 000	Celekoksyb	1 000
Dichlorowodorek cetyryzyny	3 500	8-chloroteofilina	3 000
Chlorowodorek chlorpromazyny	2 500	Cymetydyna	20 000
Cyprofloksacyna	10 000	Bromowodorek citalopramu	750
Klindamycyna	50 000	Klonazepam	150
Klotrymazol	50	Klozapina	1 000
Kodeina	2 000	Kortyzol	300
(-)-kotynina	2 000	Desloratadyna	600
Deswenlafaksyna	400	Dekstrometorfan	1 000

Związek	Badano w stęż. (ng/ml)	Związek	Badano w stęż. (ng/ml)
Diazepam	6 000	Chlorowodorek difenhydraminy	6 000
Ester etylowy kwasu dokozaheksanowego	150 000	Chlorowodorek doksycykliny	35 000
Duloksetyna	200	Erytromycyna	60 000
Escitalopram	100	Estradiol	1,2
Eszopiklon	200	Etanol	10 000 000
Famotydyna	600	Fenofibrat	50 000
Chlorowodorek fluoksetyny	4 000	Propionian flutkazonu	1
Kwas foliowy	15	Furosemid	60 000
Siarczan gentamycyny	30 000	Gliburyd	2 000
Dekanonian haloperydolu	1 500	Sól sodowa heparyny	3 U/ml
Hydrochlorotiazyd	6 000	Ibuprofen	500 000
Iloperidon	10	Siarczan indynawiru	400
Lamiwudyna	2 000	Lamotrygina	15 000
Lansoprazol	1 000	Dwuwodny lizynopryl	350
Węglan litu	250 000	Lorazepam	1 000
Lowastatyna	500	Meklizyna	500
Metformina	40 000	Metotymeprazyna	200
Chlorowodorek metylofenidatu	350	Chlorowodorek metoklopramidu	500
Winian metoprololu	5 000	Metronidazol	120 000
Mirtazapina	300	Furoinian mometazonu	1
Morfina	500	Sól sodowa naproksenu	500 000
Nateglinid	20 000	Chlorowodorek nefazodonu	3 500
Kwas nikotynowy	20 000	Nordiazepam	5 000

Związek	Badano w stęż. (ng/ml)	Związek	Badano w stęż. (ng/ml)
Nortryptylina	1 000	Olanzapina	300
Omeprazol	6 000	Oksazepam	5 000
Okskarbazepina	35 000	Oksykodon	500
Kwas pantotenowy	150	Paroksetyna	1 000
Penicylina V	6 000	Perfenazyna	100
Fentermina	500	Pimozyd	20
Dichlorowodorek pipamperonu	400	Sól potasowa EDTA	1 000
Sól sodowa prawastatyny	150	Prednizolon	3 000
Pregabalina	5 000	Prometazyna	1 200
R,R (-)-pseudoefedryna	10 000	S,S (+)-pseudoefedryna	10 000
Chlorowodorek pirydoksyny	100	Kwetiapina	500
Chinidyna	12 000	Ranitydina	6 000
Retinol	4 000	Ryboflawina	200

Związek	Badano w stęż. (ng/ml)	Związek	Badano w stęż. (ng/ml)
Sól wapniowa rosuwastatyny	50	Kwas salicylowy	500 000
Chlorowodorek sertraliny	600	Symwastatyna	30
Fluorek sodu	150	Spironolakton	600
Sulfametoksazol	400 000	Temazepam	5 000
Teofilina	40 000	Chlorowodorek tiaminy	50
Topiramet	10 000	Acetonid triamcynolonu	10
Triamteren	9 000	Triazolam	40
Kwas walproinowy	500 000	Chlorowodorek wankomycyny	100 000
Chlorowodorek wenlafaksyny	400	Witamina B12	1
Witamina D2	40	Witamina K1	1
Warfaryna	10 000	Zyprazydon	200
Hemiwinian zolpidemu	5 000	Zonisamid	40 000
Zopiklon	100		

Odzysk

Pacjenci leczeni rysperydonem mają w surowicy zarówno rysperydon (RSP), jak i aktywny metabolit paliperydon (PAL). Dlatego aby ocenić odzysk całkowitego rysperydonu, cztery osobne surowice niezawierające rysperydonu fortyfikowano rysperydonem i aktywnym metabolitem paliperydonem. Odzysk procentowy wyznaczono, dzieląc zmierzone stężenie każdej próbki przez oczekiwane stężenie dodanego rysperydonu plus paliperydonu.

Średni odzysk procentowy

Teoretyczny ng/ml	stosunek RSP:PAL	Odzysk procentowy	stosunek RSP:PAL	Odzysk procentowy
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

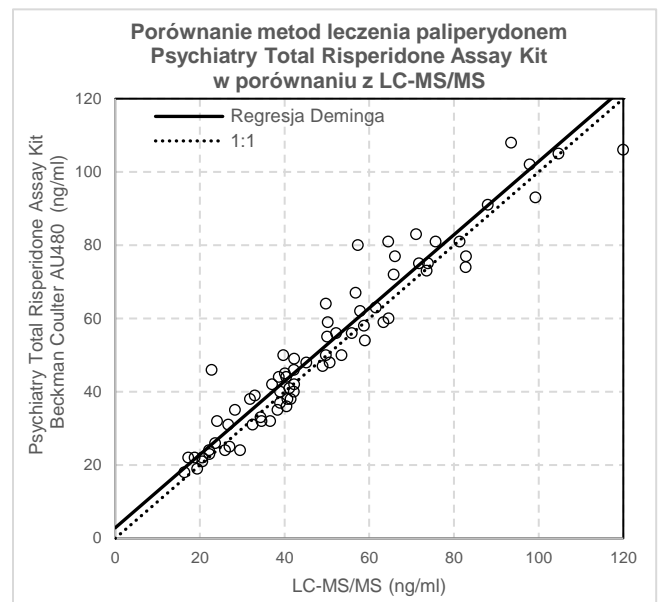
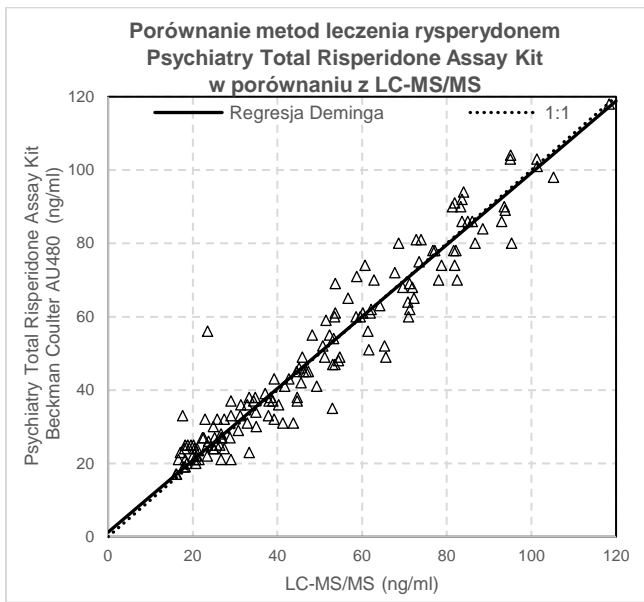
Liniowość

Liniowość oznaczenia całkowitego rysperydonu zweryfikowano zgodnie z wytycznymi CLSI EP6-A.²¹ Do pomiaru liniowości przygotowano jedenaście próbek ludzkiej surowicy fortyfikowanej rysperydonem i jedenaście próbek ludzkiej surowicy fortyfikowanej paliperydonem, pokrywających cały zakres pomiarowy. Odchylenie od liniowości (n = 5) dla jedenastu próbek z rysperydonem lub paliperydonem wynosiła < 6%. Oznaczenie było liniowe w zakresie pomiarowym 16 – 120 ng/ml.

Porównanie metod

Wyniki oznaczenia całkowitego rysperydonu porównano z walidowaną metodą LC-MS/MS zgodnie z wytycznymi CLSI EP09-A3 wykorzystując próbki pacjentów biorących rysperydon lub paliperydon.²² Analiza metodą regresji Deminga została przeprowadzona na 146 próbkach od pacjentów biorących rysperydon i 119 próbkach pacjentów biorących paliperydon. Przedstawione wyniki dotyczą jednej serii.















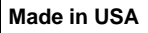
Statystyka regresji Deminga		
Psychiatry Total Risperidone Assay w porównaniu z LC-MS/MS		
Statystyka	Próbki rysperydonu	Próbki paliperydonu
Nachylenie	0,98	1,00
Punkt przecięcia	1	3
Współczynnik korelacji (R)	0,96	0,94
N	146	119
Zakres stężenia (LC-MS/MS)	16–118 ng/ml	16–120 ng/ml



Literatura Janssen Pharmaceuticals, Inc. Risperdal® (risperidone) Prescribing information. 2017.

1. Janssen Pharmaceuticals, Inc. Risperdal Consta® (risperidone) Long-acting Injection Prescribing Information. 2017.
2. Janssen Pharmaceuticals, Inc. Invega® (paliperidone) Prescribing information. 2017.
3. Janssen Pharmaceuticals, Inc. Invega Sustenna® (paliperidone palmitate) extended-release injectable suspension Prescribing Information. 2017.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Haddad PM, Brain C, Scott J. Nonadherence with antipsychotic medication in schizophrenia: challenges and management strategies. *Patient Relat Outcome Meas.* 2014;5:43-62.
8. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry.* 2018;51:9-62.
9. 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 Therapeut. Drug. Monitoring Service, 2002–2010. *Ther Drug Monit.* 2012;34(3):349-355.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. CLSI. Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline – Second Edition CLSI document EP7-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005.
20. NCCLS. Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline. NCCLS document EP6-A. Wayne, PA: NCCLS; 2003.
21. 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.

ZASTOSOWANE SYMBOLE

	Wyrób do diagnostyki <i>in vitro</i>		Zapoznaj się z instrukcją obsługi
	Numer katalogowy		Termin przydatności
	Kod partii		Ograniczenie temperatur
	Producent	Rx only	Wyłącznie do użytku z przepisu lekarza
 	Odczynnik 1 Odczynnik 2	 (N) x	Przed użyciem delikatnie odwrócić odczynniki (R1 i R2) N razy
	Oznaczenie CE		Oznaczenie Wielkiej Brytanii
	Autoryzowany przedstawiciel w Szwajcarii		Autoryzowany przedstawiciel we Wspólnocie Europejskiej
	Wyprodukowano w Stanach Zjednoczonych		

Pomoc techniczna:

Kontakt z Centrum Obsługi Technicznej Klienta pod numerem 1-800-854-3633 (USA i Kanada).

W innych krajach należy skontaktować się z lokalnym przedstawicielem firmy Beckman Coulter.

INFORMACJE DODATKOWE

Bardziej szczegółowe informacje na temat systemów AU można znaleźć w instrukcji obsługi odpowiedniego systemu. Ponieważ firma Beckman Coulter nie produkuje odczynnika ani nie przeprowadza kontroli jakości lub innych testów na poszczególnych seriach, firma Beckman Coulter nie może ponosić odpowiedzialności za jakość uzyskanych danych, które są spowodowane działaniem odczynnika, wszelkimi różnicami między seriami odczynnika lub zmianami w protokole wprowadzonymi przez producenta.

USZKODZENIA PODCZAS TRANSPORTU

W przypadku otrzymania uszkodzonego produktu należy powiadomić Centrum Wsparcia Klinicznego firmy Beckman Coulter.

Beckman Coulter, stylizowane logo oraz znaki produktów i usług Beckman Coulter wymienione w niniejszym dokumencie są znakami towarowymi lub zastrzeżonymi znakami towarowymi firmy Beckman Coulter, Inc. w Stanach Zjednoczonych i innych krajach.



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/

Osoba odpowiedzialna w Wielkiej Brytanii:
Emergo Consulting (UK) Limited
c/o Cr360 – UL International
Compass House, Vision Park Histon
Cambridge CB24 9BZ
Wielka Brytania

Sponsor z Australii
ACRA Regulatory Services Pty Ltd
7/ 84 Poinciana Avenue,
Tewantin, QLD 4565 Australia

Sponsor z Nowej Zelandii
ACRA Regulatory Services Limited
182 Teasdale Street,
Te Awamutu, 3800, Nowa Zelandia

© 2023, Saladax Biomedical, Inc.

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