



Psychiatry Total Risperidone Assay Kit

UTILIZAÇÃO PREVISTA

Sujeito a receita

O Psychiatry Total Risperidone Assay Kit é destinado à determinação quantitativa *in vitro* de risperidona e paliperidona (9-hidroxi-risperidona) em soro humano, utilizando analisadores de química clínica automatizados. As medições obtidas são utilizadas para monitorizar a adesão do paciente à terapêutica de risperidona ou paliperidona para ajudar a garantir o tratamento adequado.

RESUMO E EXPLICAÇÃO DO TESTE

A risperidona (3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil] etil]-6,7,8,9-tetra-hidro-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidina-4-um) é um agente antipsicótico atípico derivado do benzisoxazol utilizado no tratamento da esquizofrenia, de episódios maníacos ou mistos agudos associados ao transtorno bipolar tipo 1 e de irritabilidade associada ao transtorno do espectro do autismo.^{1,2}

A paliperidona (3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il)piperidina-1-il]etil]-9-hidroxi-2-metil-6,7,8,9-tetrahidropiridina[1,2-a]pirimidina-4-um) é um agente antipsicótico atípico derivado do benzisoxazol utilizado no tratamento da esquizofrenia e do transtorno esquizoafetivo.^{3,4}

O metabolito maioritário da risperidona, a paliperidona, é também farmacologicamente ativo. O efeito terapêutico da risperidona deve-se à exposição total tanto à risperidona como ao metabolito ativo (risperidona total).⁵ O ensaio de risperidona total mede o total de risperidona ativa em soro de paciente: risperidona e paliperidona. A não adesão à medicação é bem conhecida em pacientes com doença mental grave.⁶ Apesar de a adesão à medicação ser crítica para que os resultados do tratamento sejam bem-sucedidos, é também menos provável avaliar com precisão a adesão.^{7,8} A medição da risperidona e da paliperidona fornece aos clínicos evidências objetivas das concentrações que podem estar relacionadas com a adesão do paciente.⁹

O ensaio de risperidona total (patente dos EUA n.º 8,088,594) é um ensaio homogêneo de aglutinação de nanopartículas de dois reagentes utilizado na detecção de risperidona e paliperidona em soro humano. É baseado na concorrência entre medicamentos e medicamentos conjugados para a ligação a anticorpos específicos de medicamentos ligados de forma covalente a nanopartículas. A extensão da agregação de partículas pode ser monitorizada espectrofotometricamente em analisadores de química clínica.

REAGENTES

O kit contém reagente suficiente para 100 testes.

Psychiatry Total Risperidone Assay Kit REF C82918	Quantidade x Volume
Reagente 1 R1 Tampão de reação que contém medicamentos conjugados, proteína e tampão	1 x 10,0 ml
Reagente 2 R2 Reagente de nanopartículas que contém anticorpo monoclonal ligado a nanopartículas numa solução tamponada	1 x 5,0 ml

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

MANUSEAMENTO DO REAGENTE

Os reagentes do ensaio de risperidona total estão prontos a utilizar.

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

ARMAZENAMENTO E ESTABILIDADE

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

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

RECOLHA E MANUSEAMENTO DE AMOSTRAS

É necessário soro. Não utilizar tubos de separação de soro.

As amostras mínimas ou C_{min} em estado estável foram recomendadas para testar antipsicóticos.^{9,10} Após uma semana de tratamento na mesma dose, recolha amostras 20 a 24 horas (dose única diária) ou 9 a 12 horas (dose duas vezes ao dia) após a última dose.^{11,12} Para injetáveis de longa duração, recolha a amostra antes da dose seguinte.¹³

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

PROCEDIMENTO

Teste

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

Materiais fornecidos:

REF C82918 – Psychiatry Total Risperidone Assay Kit

Materiais necessários – Fornecidos separadamente:

REF C82911 – Psychiatry Calibrator Kit 2

REF C82912 – Psychiatry Control Kit 2

Calibragem

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

Frequência de calibração - A calibração é recomendada:

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

Controlo de qualidade (CQ)

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

RESULTADOS

O resultado da concentração é calculado automaticamente através da curva de calibração não linear pelo analisador. Comunicar resultados em ng/ml ou nmol/l. O fator de conversão para risperidona de ng/ml é $2,44 \times \text{ng/ml} = 1 \text{ nmol/l}$. O fator de conversão para paliperidona de ng/ml é $2,35 \times \text{ng/ml} = 1 \text{ nmol/l}$.

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

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

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

LIMITAÇÕES DO PROCEDIMENTO

O ensaio de risperidona total foi validado para soro. Não utilizar tubos de separação de soro.

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

O haloperidol, quando testado a 25 ng/ml, teve uma reatividade cruzada $\leq 28\%$ no teste. O fentanil, quando testado a 100 ng/ml, teve uma reatividade cruzada $\leq 9\%$. A trazodona, quando testada a 6000 ng/ml, teve uma reatividade cruzada de 1%. Assim, as concentrações terapêuticas elevadas de trazodona podem provocar um desvio nos resultados. Podem verificar-se níveis elevados de risperidona em pacientes administrados com haloperidol, fentanil ou trazodona. Podem verificar-se níveis elevados de paliperidona em pacientes administrados com haloperidol, fentanil ou trazodona.

A paliperidona é o metabolito ativo da risperidona. Para pacientes administrados em concomitância com paliperidona e risperidona, a paliperidona será quantificada como risperidona total.

VALORES ESPERADOS

O intervalo terapêutico para a risperidona total ou paliperidona em soro não está totalmente estabelecido. Foi proposto um intervalo terapêutico de 20 a 60 ng/ml tanto para a risperidona como para a paliperidona.⁹ Espera-se que as concentrações medidas para os pacientes aderentes em estado estável estejam no intervalo de medição do teste.¹⁴ A monitorização da terapêutica medicamentosa da risperidona total ou paliperidona foi recomendada devido à elevada variabilidade interpacientes, à resposta imprevisível e à importância da adesão para uma terapêutica bem-sucedida.⁹ A complexidade do estado clínico, as diferenças individuais na sensibilidade e os medicamentos administrados em concomitância podem contribuir para requisitos diferentes em termos de concentrações ideais de risperidona e paliperidona total no sangue. Os utilizadores devem investigar a transmissibilidade dos valores esperados para a sua própria população de pacientes e, se necessário, determinar o seu próprio intervalo de referência. Para fins de diagnóstico, as conclusões do teste devem sempre ser avaliadas juntamente com o historial clínico do paciente, exames médicos e outras conclusões. Os clínicos devem monitorizar cuidadosamente os pacientes durante a iniciação da terapêutica e os ajustes de dosagem. Poderá ser necessário obter múltiplas amostras para determinar a variação esperada das concentrações ideais (estado estável) para pacientes individuais.

DADOS DE DESEMPENHO ESPECÍFICO

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

Precisão

A precisão intralaboratorial e a repetibilidade foram observadas através do intervalo de medição de acordo com a diretriz EP5-A3 do CLSI.¹⁵ Foram testados três controlos do Kit de Controlo, três conjuntos enriquecidos com risperidona (Soro 1, 2, 3) e dois conjuntos de amostras clínicas (Clínico 1, 2).

Amostra	N	Média (ng/ml)	Repetibilidade	Intralaboratório
			CV	CV
Controlo 1	80	36	2,8%	3,7%
Controlo 2	80	65	2,1%	2,8%
Controlo 3	80	99	2,5%	3,3%
Soro 1	80	21	3,3%	5,0%
Soro 2	80	59	2,4%	4,2%
Soro 3	80	78	3,3%	6,0%
Clínico 1	80	22	3,0%	4,2%
Clínico 2	80	58	3,1%	3,8%

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

Os limites inferiores de quantificação e deteção foram estabelecidos utilizando a diretriz EP17-A2 do CLSI.¹⁶

LoQ

O LoQ foi determinado com um objetivo de precisão no LoQ de $\leq 35\%$ de erro total (modelo Westgard). O LoQ do ensaio de risperidona total é de 16 ng/ml.

LoD

O LoD é o montante mais reduzido de analito que pode ser fiavelmente detetado ($\geq 95\%$ de resultados superiores ao limite das amostras em branco). O LoD do ensaio de risperidona total é de 7 ng/ml.

Intervalo de medição

O intervalo de medição do ensaio de risperidona total é de 16 a 120 ng/ml.

Especificidade

Metabolismo

A risperidona é altamente metabolizada no fígado pelo CYP2D6 e em menor quantidade pelo CYP3A4.¹ A biotransformação pelo CYP2D6 dá ao metabolito maioritário, (\pm) 9-hidroxisperidona (paliperidona), ambos os enantiómeros, os quais estão tão ativos como o fármaco de origem. O efeito terapêutico da risperidona deve-se à exposição total tanto à risperidona como ao metabolito ativo.

Existem dois metabolitos minoritários da risperidona no soro. A 7-hidroxisperidona ocorre em 1 a 5% do fármaco de origem.¹⁷ Observou-se que o metabolito minoritário N-desalquil-risperidona ocorre em 10 a 13% do fármaco de origem.¹⁷

A paliperidona por si só não é significativamente metabolizada.¹⁸ Não foram detetados metabolitos em plasma e a paliperidona representa 97% da área abaixo da curva em 24 horas.¹⁹

A especificidade dos seguintes metabolitos foi testada na ausência e presença de risperidona a 20 e 60 ng/ml.

Metabolitos de risperidona

Composto	Testado a (ng/ml)	Reatividade cruzada
9-hidroxisperidona	com risperidona para concentrações de risperidona total de 20, 60 e 120 ng/ml	101%
7-hidroxisperidona	10	< 60%
N-desalquil risperidona	20	< 5%

Substâncias interferentes

Os testes de interferentes foram realizados de acordo com a diretriz EP7-A2 do CLSI.²⁰ Não foi observado qualquer desvio significativo no teste a partir das amostras com os seguintes interferentes endógenos nos níveis indicados.

Interferente	Nível	
Fator reumatoide	508 UI/ml	
Efeito da matriz de proteínas totais	11,0 g/dl	110 g/l
Interferência icterica	18,32 mg/dl	313 μ mol/l
Interferência lipémica	1828 mg/dl	20 mmol/l
Hemolisado	1050 mg/dl	

Reatividade cruzada

A especificidade dos seguintes reagentes de reação cruzada foi testada na ausência e presença de risperidona e paliperidona a 20 e 60 ng/ml.

A reatividade cruzada foi testada de acordo com a diretriz EP7-A2 do CLSI.²⁰ Os seguintes componentes não interferiram com o teste de risperidona total: a reação cruzada foi $\leq 3\%$ ou o desvio do teste foi $\leq 13\%$.

Composto	Testado a (ng/ml)	Composto	Testado a (ng/ml)
Acetaminofeno	200 000	Acetazolamida	60 000
Ácido acetilsalicílico	500 000	Albuterol	1000
Alendronato de sódio	1000	Alfatocoferol	40 000
Alprazolam	2000	Amantadina	10 000
Sulfato de amicacina	100 000	Cloridrato de amilorida di-hidratado	500
Amisulprida	400	Amitriptilina	1000

Composto	Testado a (ng/ml)	Composto	Testado a (ng/ml)
Besilato de amlodipina	100	Amoxicilina	80 000
S (+)-anfetamina	1000	Aripirazol	500
Ácido L-ascórbico	60 000	Atomoxetina	5000
Atorvastatina cálcica	600	Baclofeno	3000
Benzatropina	400	Betametasona	100
Biotina	300	Biperideno	100
Budesonida	2,2	Bupropiona	3000

Composto	Testado a (ng/ml)	Composto	Testado a (ng/ml)
Bupiriona	20	Cafeína	60 000
Carbonato de cálcio	300 000	Carbamazepina	30 000
Cefalexina	200 000	Celecoxib	1000
Dicloridrato de cetirizina	3500	8-cloroteofilina	3000
Cloridrato de clorpromazina	2500	Cimetidina	20 000
Ciprofloxacina	10 000	Bromidrato de citalopram	750
Clindamicina	50 000	Clonazepam	150
Clotrimazol	50	Clozapina	1000
Codeína	2000	Cortisol	300
(-)-Cotina	2000	Desloratadina	600
Desvenlafaxina	400	Dextrometorfano	1000
Diazepam	6000	Cloridrato de difenidramina	6000
Éster etílico de ácido docosaheptaenoico	150 000	Cloridrato de doxiciclina	35 000
Duloxetina	200	Eritromicina	60 000
Escitalopram	100	Estradiol	1,2
Eszopiclona	200	Etanol	10 000 000
Famotidina	600	Fenofibrato	50 000
Cloridrato de fluoxetina	4000	Propionato de fluticasona	1
Ácido fólico	15	Furosemida	60 000
Sulfato de gentamicina	30 000	Gliburida	2000
Decanoato de haloperidol	1500	Sal de sódio de heparina	3 U/ml
Hidroclorotiazida	6000	Ibuprofeno	500 000
lloperidona	10	Sulfato de indinavir	400
Lamivudina	2000	Lamotrigina	15 000
Lansoprazol	1000	Lisinopril di-hidratado	350
Carbonato de lítio	250 000	Lorazepam	1000
Lovastatina	500	Meclizina	500
Metformina	40 000	Metotrimoprazina	200
Cloridrato de metilfenidato	350	Cloridrato de metoclopramida	500
Tartarato de metoprolol	5000	Metronidazol	120 000

Composto	Testado a (ng/ml)	Composto	Testado a (ng/ml)
Mirtazapina	300	Furoato de mometasona	1
Morfina	500	Naproxeno sódico	500 000
Nateglinida	20 000	Cloridrato de nefazodona	3500
Ácido nicotínico	20 000	Nordazepam	5000
Nortriptilina	1000	Olanzapina	300
Omeprazol	6000	Oxazepam	5000
Oxcarbazepina	35 000	Oxicodona	500
Ácido pantoténico	150	Paroxetina	1000
Penicilina V	6000	Perfenazina	100
Fentermina	500	Pimozida	20
Dicloridrato de pipamperona	400	Potássio EDTA	1000
Pravastatina sódica	150	Prednisolona	3000
Pregabalina	5000	Prometazina	1200
R,R(-)-pseudoefedrina	10 000	S,S-(+)-pseudoefedrina	10 000
Cloridrato de piridoxina	100	Quetiapina	500
Quinidina	12 000	Ranitidina	6000
Retinol	4000	Riboflavina	200
Rosuvastatina cálcica	50	Ácido salicílico	500 000
Cloridrato de sertralina	600	Simvastatina	30
Fluoreto de sódio	150	Espironolactona	600
Sulfametoxazol	400 000	Temazepam	5000
Teofilina	40 000	Cloridrato de tiamina	50
Topiramato	10 000	Acetonida de triamcinolona	10
Triantereno	9000	Triazolam	40
Ácido valpróico	500 000	Cloridrato de vancomicina	100 000
Cloridrato de venlafaxina	400	Vitamina B12	1
Vitamina D2	40	Vitamina K1	1
Varfarina	10 000	Ziprasidona	200
Hemitartarato de zolpidem	5000	Zonisamida	40 000
Zopiclona	100		

Recuperação

Os pacientes administrados com terapêutica de risperidona têm risperidona (RSP) e o metabolito ativo paliperidona (PAL) no seu soro. Assim, para avaliar a recuperação do ensaio de risperidona total, a risperidona e o metabolito ativo paliperidona foram enriquecidos juntamente em quatro soros individuais normais sem risperidona. A percentagem de recuperação foi determinada dividindo a concentração observada de cada amostra pela concentração esperada de risperidona e paliperidona adicionais.

Média de percentagem de recuperação

ng/ml teórico	Razão RSP:PAL	Percentagem de recuperação	Razão RSP:PAL	Percentagem de recuperação
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

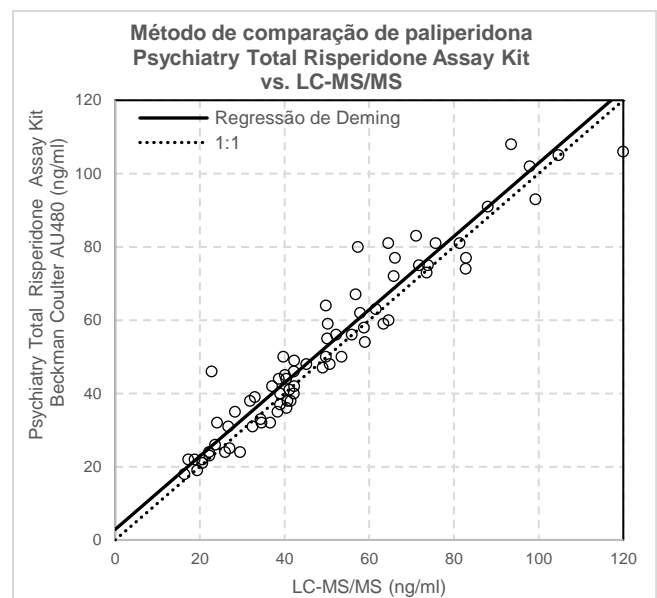
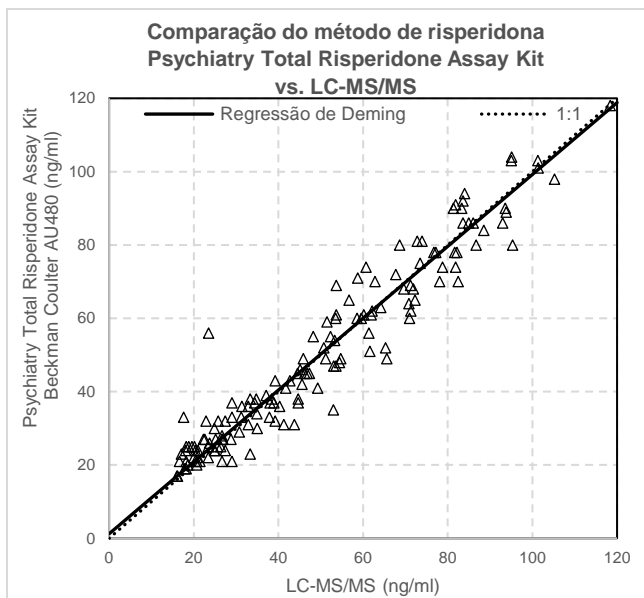
Linearidade

A linearidade do ensaio de risperidona total foi verificada de acordo com a diretriz EP6-A do CLSI.²¹ Onze amostras de linearidade abrangendo o intervalo de medição foram preparadas em soro humano enriquecido com risperidona e onze amostras de linearidade abrangendo o intervalo de medição foram preparadas em soro humano enriquecido com paliperidona. O desvio da linearidade (n=5) para onze amostras com risperidona ou paliperidona foi <6%. O teste foi linear ao longo do intervalo de medição de 16 a 120 ng/ml.

Comparação de métodos

Os resultados do ensaio de risperidona total foram comparados com um LC-MS/MS validado, utilizando amostras de pacientes administrados com risperidona ou paliperidona, de acordo com a diretriz EP09-A3 do CLSI.²² Foi realizada uma análise de regressão de Deming com 146 amostras de pacientes de risperidona e 119 amostras de pacientes de paliperidona. Os resultados são apresentados para um lote.

Estatísticas de regressão de Deming Psychiatry Total Risperidone Assay vs. LC-MS/MS		
Estatísticas	Amostras de risperidona	Amostras de paliperidona
Inclinação	0,98	1,00
Interseção	1	3
Coefficiente de correlação (R)	0,96	0,94
N	146	119
Intervalo de concentração (LC-MS/MS)	16–118 ng/ml	16–120 ng/ml













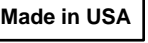


Referências

1. Janssen Pharmaceuticals, Inc. Risperdal® (risperidone) Prescribing information. 2017.
2. Janssen Pharmaceuticals, Inc. Risperidal 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.

SÍMBOLOS UTILIZADOS

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

Para assistência técnica:

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

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

INFORMAÇÕES ADICIONAIS

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

DANOS DE TRANSPORTE

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

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



EMERGO EUROPE
Westervoortsedijk 60,
6827 AT Arnhem
The Netherlands



Casus Switzerland GmbH
Hinterbergstrasse 49
6312 Steinhausen
Switzerland

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

Responsável (Reino Unido):
Emergo Consulting (UK) Limited
c/o Cr360 – UL International
Compass House, Vision Park Histon
Cambridge CB24 9BZ
Reino Unido

Patrocinador australiano
ACRA Regulatory Services Pty Ltd
7/ 84 Poinciana Avenue,
Tewantin, QLD 4565 Austrália

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

© 2023, Saladax Biomedical, Inc.