

MyCare Psychiatry Clozapine Assay Kit

Test do oznaczania poziomu kłozapiny

Przed użyciem produktu należy uważnie przeczytać niniejszą ulotkę. Należy przestrzegać instrukcji zawartych w ulotce. W przypadku odstępstw od instrukcji, zawartych w niniejszej ulotce, nie można zagwarantować poprawności otrzymanych wyników

OBSŁUGA KLIENTA



Telefon: +1 610 419-6731
Faks: +1 484 547-0590
E-mail: Techsupport@saladax.com
116 Research Dr.
Bethlehem, PA 18015 USA
MyCareTests.com



EMERGO EUROPE
Prinsessegracht 20
2514 AP The Hague
The Netherlands

IVD	Wyrób do diagnostyki <i>in vitro</i>		Zapoznaj się z instrukcją obsługi
REF	Numer katalogowy		Termin przydatności
LOT	Kod partii		Ograniczenie temperatur
EC REP	Autoryzowany przedstawiciel we Wspólnocie Europejskiej		Producent
Rx only	Wyłącznie na receptę	R1 R2	Odczynnik 1 Odczynnik 2

PRZEZNACZENIE

Rx only

Produkt MyCare Psychiatry Clozapine Assay Kit jest przeznaczony do ilościowego oznaczania kłozapiny w surowicy i osoczu ludzkim *in vitro* za pomocą automatycznych analizatorów biochemicznych. Uzyskane wartości wykorzystuje się do monitorowania stosowania się pacjentów do terapii kłozapiną, aby pomóc zapewnić właściwe leczenie.

PODSUMOWANIE I OMÓWIENIE TESTU

Kłozapina 8-chloro-11-(4-metylo-1-piperazyńlo)-5H-dibenzo [b,e] [1,4] diazepina to nietypowy środek przeciwpsychotyczny będący trójcykliczną pochodną dibenzodiazepiny, stosowany do leczenia opornej schizofrenii i do zmniejszania zachowań samobójczych w przebiegu schizofrenii i zaburzeń schizoafektywnych¹.

Niestosowanie się do zaleceń związanych z przyjmowaniem leku to znany problem u pacjentów z poważnymi chorobami psychicznymi². Stosowanie się do zaleceń związanych z przyjmowaniem leku jest

kluczowe dla pozytywnych wyników leczenia, ale jest także trudne do dokładnej oceny^{3,4}. Pomiar stężenia kłozapiny daje lekarzom obiektywny dowód potwierdzający stężenia, które można odnieść do stosowania się pacjenta do zaleceń terapeutycznych⁵.

Test do oznaczania kłozapiny (patent amerykański nr 8,771,972) to jednorodny, dwuodczynnikiowy test immunologiczny bazujący na aglutynacji nanocząstek, stosowany do wykrywania kłozapiny w surowicy i osoczu ludzkim. 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 mierzyć spektrofotometrycznie za pomocą analizatorów biochemicznych.

ODCZYNNIKI

MyCare Clozapine Assay Kit REF CLZ-RGT	Ilość × objętość
Odczynnik 1 R1 Bufor reakcyjny, który zawiera lek z koniugatem, białko i 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 do oznaczania kłozapiny zawierają azydek sodowy w stężeniu nieprzekraczającym 0,1%. Należy unikać kontaktu ze skórą i błonami śluzowymi. Obszary, które miały kontakt z odczynnikami, 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.

POSTĘPOWANIE Z ODCZYNNIKAMI

Odczynniki do oznaczania klozapiny są w postaci gotowej do użycia.

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

Wymieszaj odczynniki przed przelaniem ich na jakiegokolwiek (wtórny) nośnik odczynnika analizatora. Przed umieszczeniem (wtórnych) nośników odczynnika analizatora na analizatorze wymieszaj odczynniki, delikatnie obracając je od trzech do pięciu razy, starając się nie powodować powstania bąbli powietrza.

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 wpływać na jakość oznaczenia.

POBIERANIE PRÓBK I POSTĘPOWANIE Z NIMI

Wymagana jest surowica lub EDTA osocze. Do oznaczeń leków przeciwpsychotycznych zaleca się stosowanie próbek ze stężeniem minimalnym lub C_{min} w stanie stacjonarnym⁵. Po jednym tygodniu leczenia tą samą dawką należy pobrać próbki przed podaniem kolejnej dawki⁶.

Surowicę lub osocze należy przygotować w ciągu 3 dni od pobrania krwi. Próbkę surowicy i osocza można przechowywać w temperaturze pokojowej lub w temperaturze 2–8°C. Surowicę i osocze 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

Materiały dostarczane:

REF CLZ-RGT – MyCare Clozapine Assay Kit

Materiały wymagane – dostarczane osobno:

REF MCP2-CAL – MyCare Psychiatriy Calibrator Kit 2

REF MCP2-CON – MyCare Psychiatriy Control Kit 2

Aparaty

Może zająć konieczność przeniesienia odczynników do odpowiednich dla danego analizatora pojemników na odczynniki.

Działanie aplikacji niezwalidowanych przez firmę Saladax Biomedical, Inc. nie jest gwarantowane i musi zostać ustalone przez użytkownika.

Oznaczenie

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

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 kalibracji – Kalibracja jest zalecana:

- po zmianie partii kalibratora lub odczynnika (zestawu),
- po wykonaniu obszernej konserwacji instrumentu,
- zgodnie z wymaganiami procedur kontroli jakości.

Kontrola jakości (QC)

Każde laboratorium powinno ustalić własne procedury kontroli jakości dla zestawu do oznaczania klozapiny. Wszystkie wymogi i oznaczenia związane z kontrolą jakości należy wykonywać zgodnie z miejscowymi, regionalnymi i/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 się upewnić, 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 klozapiny to $3,06 \times \text{ng/ml} = 1 \text{ nmol/l}$.

OGRANICZENIA PROCEDURY

Oznaczenie klozapiny zostało zwalidowane pod kątem wykorzystania surowicy i osocza. Nie wolno stosować próbek z separatorem żelowym.

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

OCZEKIWANE WARTOŚCI

Zakres terapeutyczny klozapiny w surowicy i osoczu nie został w pełni określony. Zaproponowano zakres terapeutyczny od 350 do 600 ng/ml⁵. Oczekuje się, że stężenia mierzone u pacjentów stosujących się do zaleceń terapeutycznych w stanie stacjonarnym będą w zakresie pomiarowym oznaczenia. Monitorowanie klozapiny jako leku terapeutycznego jest zalecane ze względu na wysoką zmienność pomiędzy pacjentami, nieprzewidywalną odpowiedź oraz istotność stosowania się do zasad terapii dla powodzenia klinicznego⁵. Złożoność stanu klinicznego, indywidualne różnice wrażliwości oraz jednocześnie stosowane leki mogą przyczyniać się do różnych wymagań związanych z optymalnym poziomem klozapiny we krwi. Użytkownicy powinni zbadać, jak przenoszą się oczekiwane wartości na populację ich pacjentów, oraz jeśli 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 ściśle monitorować pacjentów podczas wprowadzania terapii i dostosowywania dawki. Konieczne może być uzyskanie wielu próbek, aby ustalić oczekiwaną zmienność optymalnego (stacjonarnego) stężenia dla poszczególnych pacjentów.

SPECYFICZNE DANE DOTYCZĄCE JAKOŚCI OZNACZENIA

Typowe dane dotyczące jakości oznaczenia klozapiny uzyskane na analizatorze Beckman Coulter® AU480 przedstawiono poniżej. Wyniki uzyskane w poszczególnych laboratoriach mogą różnić się od tych danych.

Precyzja

Precyzja i powtarzalność w ramach laboratorium zweryfikowano w zakresie pomiarowym zgodnie z wytycznymi CLSI EP05-A3⁷. Zbadano trzy próbki kontrolne z zestawu Control Kit 2 i cztery zestawy próbek klinicznych (Kliniczna 1, 2, 3, 4).

Próbka	N	Średnia (ng/ml)	Powtarzalność	W ramach laboratorium
			CV	CV
Kontrola 1	80	156	3,6%	5,7%
Kontrola 2	80	474	2,4%	4,8%
Kontrola 3	80	945	2,9%	5,2%
Kliniczna 1	80	148	3,6%	6,6%
Kliniczna 2	80	338	2,2%	4,2%
Kliniczna 3	80	577	2,6%	4,3%
Kliniczna 4	80	926	3,6%	5,1%

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

Dolną granicę oznaczenia ilościowego i wykrywalności ustalono zgodnie z wytycznymi CLSI EP17-A2⁸.

LoQ

Wartość LoQ wyznaczono z celem dokładności na poziomie $LoQ \leq 35\%$ błędu całkowitego (model Westgarda). Wartość LoQ dla oznaczania klozapiny wynosi 68 ng/ml.

LoD

Wartość LoD to najmniejsza ilość analitu, jaką można w wiarygodny sposób wykryć ($\geq 95\%$ wyników wyższych niż granica próbek ślepej). Wartość LoD dla testu do oznaczania klozapiny wynosi 39 ng/ml.

Raportowanie wyników

Każde laboratorium powinno ustalić kryteria raportowania stężeń klozapiny. Właściwa może być poniższa sugestia podane z CLSI EP17-A2⁸:

Wynik $\leq LoB$ – raportowanie jako „nie wykryto; stężenie $< LoD$ ”

$LoB < \text{Wynik} < LoQ$ – raportowanie jako „wykryto analit; stężenie $< LoQ$ ”

Wynik $\geq LoQ$ – raportowanie wyniku, tak jak zmierzono

Zakres pomiarowy

Zakres pomiarowy dla oznaczania klozapiny wynosi 68–1500 ng/ml.

Swoistość

Metabolizm

Klozapina jest głównie metabolizowana w wątrobie przez CYP1A2 i w mniejszym stopniu przez CYP2D6 oraz CYP3A4. We krwi występują dwa główne metabolity: norklozapina i N-oksyd klozapiny, które wykazują odpowiednio niewielką aktywność i brak aktywności¹.

Swoistość dla poniższych metabolitów i substancji reagujących krzyżowo badano w warunkach braku klozapiny i w obecności klozapiny w stężeniach 350 ng/l i 600 ng/l.

Metabolity klozapiny

Związek	Badano w stęż. (ng/ml)	% niepewność oznaczenia
N-oksyd klozapiny	475	2%
Norklozapina	800	2%

Swoistość dla poniższych substancji reagujących krzyżowo badano w warunkach braku klozapiny i w obecności klozapiny w stężeniach 350 ng/l i 600 ng/l.

Reaktywność krzyżowa

Poniższe związki nie zakłócały oznaczenia klozapiny: zakłócenie testu było w zakresie od -15% do 8%.

Związek	Badano w stęż. (ng/ml)	Związek	Badano w stęż. (ng/ml)
Acetaminofen	200 000	Acetazolamid	60 000
Kwas acetylosalicylowy	500 000	Albuterol	1000
Alendronian sodu	1000	Alfa-tokoferol	40 000
Alprazolam	2000	Chlorowodorek amantadyny	10 000
Siarczan amikacyny	100 000	Dwuwodny chlorowodorek amiloridu	500
Amisulpryd	400	Amitryptylina	1000
Bezylan amlodypiny	100	S (+)-amfetamina	1000
Amoksapina	2900	Amoksylicyna	80 000
Aripiprazol	500	Kwas L-askorbinowy	60 000
Asenapina	500	Atomoksetyna	5000
Sól wapniowa atorwastatyny	600	Baklofen	3000
Benzatropina	400	Betametazon	100
Biotyna	300	Biperyden	100
Blonanseryna	100	Breksipiprazol	1000
Bromperydol	100	Budezonid	50
Bupropion	3000	Buspiron	200
Kofeina	60 000	Węglan wapnia	300 000
Kanabidiol	100	Kanabinol	100
Karbamazepina	30 000	Kariprazyna	50
L-kamozyna	50 000	Cefaleksyna	200 000
Celekoksylb	1000	Dichlorowodorek cetyryzyny	3500
8-chloro-teofilina	3000	Chlorowodorek chlorpromazyny	2500
Cymetydyna	20 000	Cyprofloksacyna	10 000
Bromowodorek cytalopramu	750	Klindamycyna	50 000
Klonazepam	150	Klotiapina	500
Klotrymazol	50	Kodeina	2000
Kortyzol	300	(-)-kotylnina	2000
Cyklosporyna A	9000	Desloratadyna	600

Związek	Badano w stęż. (ng/ml)	Związek	Badano w stęż. (ng/ml)
Deswenlafaksyna	400	Dekstro-metorfan	1000
Diazepam	6000	Chlorowodorek difenhydraminy	6000
Sól sodowa diwalproeksu	50 000	Ester etylowy kwasu dokozaheksanowego	150 000
Donepezil	50 000	Chlorowodorek doksycykliny	35 000
Droperydol	100	D-seryna	100 000
Duloksetyna	200	Erytromycyna	60 000
Escitalopram	100	Eszopiklon	200
Etanol	10 000 000	Famotydyna	600
Fenofibrat	50 000	Fentanyl	600
Chlorowodorek fluoksetyny	4000	Propionian flutykazonu	1
Fluwoksamina	2000	Kwas foliowy	15
Furosemid	60 000	Galantamina	100
Siarczan gentamycyny	30 000	Gliburyd	2000
Haloperydol	1000	Sól sodowa heparyny	50 U/ml
Hydrochlorotiazyd	6000	Hioscyna (bromowodorek skopolaminy)	100
Ibuprofen	500 000	Iloperydol	10
Imipramina	700	Siarczan indynawiru	400
Laktuloza	10 000	Lamiwudyna	2000
Lamotrygina	15 000	Lansoprazol	1000
Dwuwodny lizynopryl	350	Węglan litu	250 000
Lorazepam	1000	Lowastatyna	500
Loksapina	150	Lurazydon	100
Dichlorowodorek meklizyny	500	Metformina	40 000
Metotrymeprazyna	200	Chlorowodorek metylofenidanu	350
Chlorowodorek metoklopramidu	500	Winian metoprololu	5000
Metronidazol	120 000	Midazolam	1000
Milnacyprian	10 000	Mirtazapina	300
Furoinian mometazonu	50	Morfina	500
Naltrekson	50	Sól sodowa naproksenu	500 000
Nateglinid	20 000	Chlorowodorek nefazodonu	3500
Kwas nikotynowy	20 000	Nordiazepam	5000
Nortryptylina	1000	Olanzapina	300
Omeprazol	6000	Oksazepam	5000
Okskarbazepina	35 000	Oksykodon	500
Paliperidon	60	Kwas pantotenowy	150
Paroksetyna	1000	Penicylina V	6000
Perazyna	1000	Perlapina	150

Związek	Badano w stęż. (ng/ml)	Związek	Badano w stęż. (ng/ml)
Perfenazyna	100	Fenobarbital	50 000
Fentermina	500	Fenytoina	50 000
Pimozyd	20	Dichlorowodorek pipamperonu	400
Sól potasowa EDTA	1000	Sól sodowa prawastatyny	150
Prednizolon	3000	Pregabalina	5000
Procyklidyna	1000	Prometazyna	1200
R,R (-)-pseudoefedryna	10 000	S,S (+)-pseudoefedryna	10 000
Chlorowodorek pirydoksyny	100	Kwetiapina	500
Chinidyna	12 000	Raloksyfen	50
Ranitydyna	6000	Retinol	4000
Ryboflawina	200	Rifampicyna	65 000
Rysperydon	60	Sól wapniowa rosuwastatyny	50
Kwas salicylowy	500 000	Sarkozyna	1000
Sertyndol	50	Chlorowodorek sertraliny	600
Symwastatyna	30	Benzoesan sodu	400 000
Fluorek sodu	150	Spironolakton	600
Sulfametoksazol	400 000	Sulpiryd	50 000
Temazepam	5000	Teofilina	40 000
Chlorowodorek tiaminy	50	Topiramet	10 000
Chlorowodorek trazodonu	6000	Acetonid triamcynolonu	10
Triamteren	9000	Triazolam	40
Kwas walproinowy	500 000	Chlorowodorek wankomycyny	100 000
Wareniklina	50	Chlorowodorek wenlafaksyny	400
Witamina B12	50	Witamina D2	40
Witamina K1	50	Warfaryna	10 000
Zyprazydon	200	Hemiwinian zolpidemu	5000
Zonisamid	40 000	Zopiklon	100
Zuklopietksol	250		

Substancje zakłócające oznaczenie

Żadnej istotnej niepewności oznaczenia nie obserwowano w przypadku próbek z następującymi endogennymi substancjami zakłócającymi na podanych poziomach:

Substancja zakłócająca	Poziom	
Czynnik reumatoidalny	508 IU/ml	
Całkowity efekt macierzy białkowej	12,5 g/dl	125 g/l
Zakłócenia żółtaczkowe	18,18 mg/dl	310,88 μ mol/l
Zakłócenia lipemiczne	2586 mg/dl	29 mmol/l
Hemolizat	1050 mg/dl	

Odzysk

Odzysk klozapiny oceniano w badaniu jakości precyzji dla 3 próbek kontrolnych i zestawu próbek klinicznych mierzonych zgodnie z wytycznymi EP05-A3. Odzysk procentowy wyznaczono, dzieląc zmierzone średnie stężenie każdej próbki przez oczekiwane stężenie klozapiny. Wartość procentowa odzysku mieściła się w przedziale od 97% do 116%.

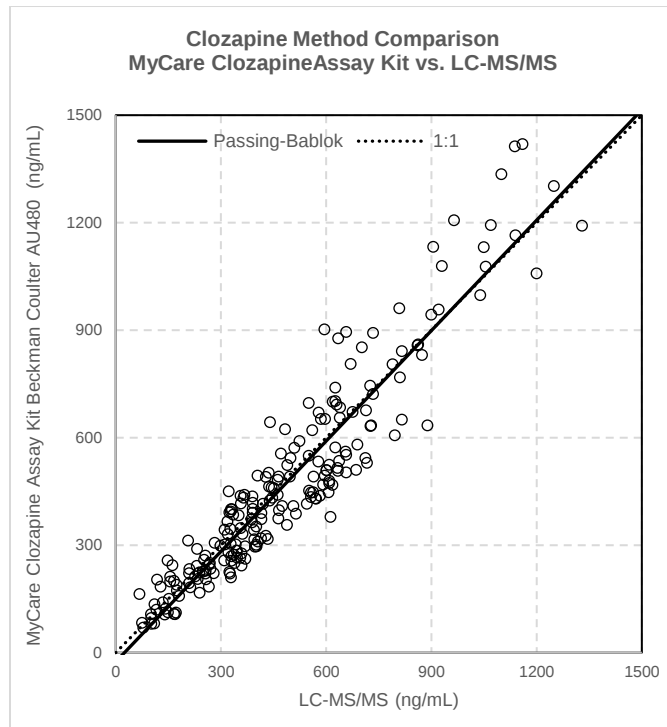
Liniowość

Liniowość oznaczania klozapiny zweryfikowano zgodnie z wytycznymi CLSI EP6-A⁹. Do pomiaru liniowości przygotowano jedenaście liniowych próbek ludzkiej surowicy fortyfikowanej klozapiną pokrywających cały zakres pomiarowy. Odchylenie od liniowości ($n = 5$) wynosiło $\leq 10\%$. Oznaczenie było liniowe w zakresie pomiarowym od 68 do 1500 ng/ml.

Porównanie metod

Wyniki oznaczania klozapiny porównano z zvalidowaną metodą LC-MS/MS zgodnie z wytycznymi CLSI EP09-A3¹⁰. Analiza metodą regresji Passing-Bablok została przeprowadzona na 213 próbkach od pacjentów.

Statystyka regresji Deminga	
Oznaczenie klozapiny w porównaniu z LC-MS/MS	
Nachylenie	1,027
Punkt przecięcia	-25,5
Współczynnik korelacji (R)	0,9397
N	213
Zakres stężeń (LC-MS/MS)	68–1330



Literatura

- Novartis Pharmaceuticals Corporation. Clozaril (clozapine) prescribing information. 2015
- 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.
- 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.
- Haddad PM, Brain C, Scott J. Nonadherence with antipsychotic medication in schizophrenia: challenges and management strategies. Patient Relat Outcome Meas. 2014;5:43–62.
- Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. Pharmacopsychiatry. 2018;51:9–62.
- Grundmann M, Kacirova I, Urinowska R. Therapeutic drug monitoring of atypical antipsychotic drugs. Acta Pharm. 2014;64(4):387–401.
- 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.
- 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.
- NCCLS. Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline. NCCLS document EP6-A. Wayne, PA: NCCLS; 2003.
- 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.

© 2018 - 2019, Saladax Biomedical, Inc.

MyCare™ jest znakiem towarowym firmy Saladax Biomedical, Inc. Wszystkie inne nazwy produktów i znaki towarowe są własnością ich odpowiednich właścicieli.