

# MyCare Psychiatry Clozapine Assay Kit

## Clozapine-testset

### GEBRUIKSINDICATIES

De MyCare psychiatrische clozapine-testset is bedoeld voor de *in vitro* kwantitatieve meting van clozapine in humaan serum en plasma door geautomatiseerde klinisch-chemische analyzers. De verkregen metingen worden gebruikt om te monitoren in hoeverre de patiënt zich houdt aan de behandeling met clozapine zodat een goede behandeling kan worden verzekerd.

### SAMENVATTING EN UITLEG VAN DE TEST

Clozapine 8-chloro-11-(4-methyl-1-piperaziny)-5H-dibenzo [b,e] [1,4] diazepine is een tricyclisch, van dibenzodiazepine afgeleid atypisch antipsychoticum dat wordt gebruikt voor de behandeling van resistente schizofrenie en de vermindering van suïcidaal gedrag bij schizofrenie en schizo-affectieve stoornissen.<sup>1</sup>

Patiënten met een ernstige mentale ziekte staan erom bekend dat ze hun medicijnen niet goed nemen.<sup>2</sup> Hoewel het nemen van medicijnen van cruciaal belang is voor een succesvol behandelingsresultaat, wordt dit vaak het minst nauwkeurig beoordeeld.<sup>3,4</sup> De meting van clozapine biedt artsen objectief bewijs over concentraties die verband kunnen houden met het al dan niet nemen van medicijnen door de patiënt.<sup>5</sup>

De clozapinetest (VS octrooi 8,771,972) is een homogene nanodeeltjes-agglutinatietest met twee reagentia die wordt gebruikt voor de detectie van clozapine in humaan serum en plasma. Het is gebaseerd op de strijd tussen medicijnen en geconjugeerde medicijnen om zich te binden aan medicijnspecifieke antilichamen die covalent gebonden zijn aan nanodeeltjes. De omvang van de deeltjesaggregatie kan spectrofotometrisch worden gevolgd door middel van klinisch-chemische analyzers.

### REAGENTIA

MyCare Psychiatry Clozapine Assay Kit <b>REF</b> CLZ-RGT	Hoeveelheid x volume
Reagens 1 <b>R1</b> Reactiebuffer die geconjugeerd medicijn, eiwit en buffer bevat	1 x 10,0 ml
Reagens 2 <b>R2</b> Nanodeeltjesreagens met monoclonale antilichamen, gebonden aan nanodeeltjes, in een gebufferde oplossing	1 x 5,0 ml

### WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGEN

- Uitsluitend voor *in vitro* diagnostisch gebruik.
- Voor diagnostische doeleinden dienen de resultaten altijd te worden beoordeeld in combinatie met de medische voorgeschiedenis en klinische onderzoeken van de patiënt, evenals met andere bevindingen.
- Neem de normale voorzorgen die benodigd zijn bij het hanteren van laboratoriumreagentia.
- Volg de instructies voor het hanteren van reagentia. Onjuist mengen van reagentia kan de prestaties van de test beïnvloeden.
- Alle onderdelen van de clozapinetest bevatten minder dan 0,1% natriumazide. Vermijd contact met huid en slijmvliezen. Spoel de aangedane lichaamsdelen met ruime hoeveelheden water. Roep onmiddellijk medische hulp in als reagentia zijn ingeslikt of met de ogen in aanraking zijn gekomen. Spoel bij het afvoeren van dergelijke reagentia altijd met grote hoeveelheden water na om ophoping van azide te voorkomen.

## REAGENTIA HANTEREN

De reagentia van de clozapinetest zijn gereed voor gebruik.

Meng de reagentia (R1 en R2) door ze voorzichtig vijfmaal om te keren; voorkom de vorming van belletjes. Plaats ze vervolgens op de analyzer.

Meng de reagentia (R1 en R2) alvorens ze in een analyzer-specifieke (secundaire) reagensdrager te gieten. Meng de reagentia (R1 en R2), alvorens de analyzer-specifieke (secundaire) reagensdragers op de analyzer te plaatsen, door ze voorzichtig vijfmaal om te keren; voorkom de vorming van belletjes.

## OPSLAG EN STABILITEIT

Bewaar reagentia op een temperatuur van 2-8 °C. Niet invriezen.

Indien opgeslagen en gebruikt zoals aangegeven, zijn ongeopende reagentia stabiel tot de vervaldatum op het etiket. Een onjuiste opslag van reagentia kan de prestaties van de test beïnvloeden.

## AFNAME EN HANTEREN VAN MONSTERS

Serum of EDTA plasma is benodigd. Monsters op een dieptepunt of  $C_{\min}$  monsters bij steady-state worden aanbevolen voor het testen van antipsychotica.<sup>5</sup> Neem na behandeling van één week op dezelfde dosis de monsters vóór de volgende dosis af.<sup>6</sup>

Bereid het serum of plasma binnen 3 dagen na bloedafname. Bloed-, serum- en plasmamonsters kunnen op kamertemperatuur of op een temperatuur van 2-8 °C worden opgeslagen. Bewaar het serum en plasma tot 7 dagen voorafgaand aan de meting. Invriezen ( $\leq -20$  °C) voor langer opslaan. Zorg ervoor dat het monster is ontdooid en grondig is gemengd voordat u gaat meten. Vries monsters niet herhaaldelijk in en laat ze niet herhaaldelijk ontdoien.

## PROCEDURE

### Geleverd materiaal:

**REF** CLZ-RGT – MyCare Psychiatry Clozapine Assay Kit

### Benodigde materialen - afzonderlijk geleverd:

**REF** MCP2-CAL – MyCare Psychiatry Calibrator Kit 2

**REF** MCP2-CON - MyCare Psychiatry Control Kit 2

### Instrumenten

Reagentia moeten mogelijk worden overgebracht naar analyzer-specifieke reagentiareservoirs.

De prestatie van toepassingen die niet zijn gevalideerd door Saladax Biomedical, Inc. wordt niet gegarandeerd en moet door de gebruiker worden gedefinieerd.

### Test

Zie voor het uitvoeren van de test de instrumentspecifieke toepassingsinformatie en de gebruikershandleiding van de analyzer.

### Kalibratie

Voer een volledige kalibratie uit met de zes kalibrators van de kalibratieset 2. Controleer de test door de lage, middelhoge en hoge controle van de controleset 2 te testen.

**Kalibratiefrequentie** - Kalibratie wordt aanbevolen:

- Na een partijwissel van een reagens kit,
- Na het uitvoeren van groot onderhoud aan instrumenten,
- Wanneer nodig volgens kwaliteitscontroleprocedures.

### Kwaliteitscontrole (QC)

Elk laboratorium dient haar eigen QC-procedures vast te stellen voor de clozapine-testset. Alle kwaliteitscontrole-eisen en tests moeten worden uitgevoerd in overeenstemming met de lokale, regionale of nationale wetgeving en accreditatie-eisen. Good Laboratory Practice (GLP) raadt aan om elke dag dat patiëntenmonsters worden getest en telkens wanneer kalibratie wordt uitgevoerd minstens twee QC-concentraties te testen. Controleer voorafgaand aan het rapporteren van patiëntresultaten of de kwaliteitscontrolesresultaten voldoen aan de acceptatiecriteria.

## RESULTATEN

Het concentratieresultaat wordt automatisch door de analyzer berekend aan de hand van de niet-lineaire kalibratiecurve. Rapporteer resultaten in ng/ml of nmol/l. De conversiefactor van ng/ml clozapine is  $3,06 \times \text{ng/ml} = 1 \text{ nmol/l}$ .

## BEPERKINGEN VAN DE PROCEDURE

De clozapinetest is gevalideerd voor serum en plasma. Gebruik geen serum- of plasma-scheidingsbuisjes.

Zoals bij iedere test waarbij muisantilichamen worden gebruikt, bestaat de mogelijkheid van interferentie door humane anti-muisantilichamen (HAMA) in het monster. Monsters die deze antilichamen bevatten, kunnen mogelijk foute clozapine-resultaten opleveren, die niet overeenkomen met het klinisch profiel van de patiënt.

## VERWACHTE WAARDEN

Het therapeutisch bereik van clozapine in serum en plasma is niet volledig vastgesteld. Een therapeutisch bereik van 350 tot 600 ng/ml<sup>5</sup> is voorgesteld. Van gemeten concentraties onder patiënten die hun medicijnen nemen bij stabiele staat wordt verwacht dat deze binnen het testbereik liggen. Het monitoren van de therapeutische medicatie clozapine wordt aanbevolen vanwege de hoge variabiliteit onder de patiënten, de onvoorspelbare respons en het belang van het trouw innemen van medicatie voor een succesvolle behandeling.<sup>5</sup> De complexiteit van de klinische status, individuele verschillen in gevoeligheid en gelijktijdig toegediende geneesmiddelen kunnen bijdragen aan verschillende eisen voor een optimaal niveau clozapine in het bloed. Gebruikers dienen de overdraagbaarheid van de verwachte waarden ten opzichte van hun eigen populatie patiënten te onderzoeken en indien nodig een eigen referentiebereik te bepalen. Voor diagnostische doeleinden dienen de testresultaten altijd te worden beoordeeld in combinatie met de medische voorgeschiedenis en klinische onderzoeken van de patiënt, evenals met andere bevindingen. Artsen dienen patiënten goed te volgen bij de start van de therapie en bij aanpassing van de dosis. Het kan nodig zijn om meerdere monsters te nemen om de verwachte variatie van optimale (stabiele staat) concentraties van individuele patiënten te bepalen.

## SPECIFIEKE PRESTATIEGEGEVENS

Typische prestatiegegevens van de clozapinetest, verkregen via een Beckman Coulter AU480, worden hieronder getoond. De in individuele laboratoria verkregen resultaten kunnen van deze gegevens afwijken.

### Precisie

Precisie binnen het laboratorium en herhaalbaarheid werden geverifieerd binnen het meetbereik, in overeenstemming met CLSI-richtlijn EP05-A3.<sup>7</sup> Drie controleset 2 controles en vier pools klinische monsters (klinisch 1, 2, 3, 4) werden getest.

Monster	N	Gemiddelde (ng/ml)	Herhaalbaarheid	Binnen laboratorium
			CV	CV
Controle 1	80	156	3,6%	5,7%
Controle 2	80	474	2,4%	4,8%
Controle 3	80	945	2,9%	5,2%
Klinisch 1	80	148	3,6%	6,6%
Klinisch 2	80	338	2,2%	4,2%
Klinisch 3	80	577	2,6%	4,3%
Klinisch 4	80	926	3,6%	5,1%

### Kwantificeringsgrens (LoQ) en Detectiegrens (LoD)

De ondergrenzen voor kwantificering en detectie zijn vastgesteld volgens CLSI-richtlijn EP17-A2.<sup>8</sup>

#### LoQ

De LoQ is bepaald met een nauwkeurigheidsdoel van de LoQ van  $\leq 35\%$  totale fouten (model van Westgard). De LoQ van de clozapinetest is 68 ng/ml.

#### LoD

De LoD is de laagste hoeveelheid analyt die op betrouwbare wijze kan worden gedetecteerd ( $\geq 95\%$  van de resultaten hoger dan de ondergrens van leeg). De LoD van de clozapinetest is 39 ng/ml.

#### Resultaten rapporteren

Elk laboratorium dient rapportagecriteria te bepalen voor de clozapineconcentratie. De volgende suggestie van CLSI EP17-A2 kan geschikt zijn:<sup>8</sup>

Resultaat  $\leq$  LoB - rapporteer "niet gedetecteerd; concentratie  $<$  LoD"

LoB  $<$  Resultaat  $<$  LoQ - rapporteer "analyt gedetecteerd; concentratie  $<$  LoQ"

Resultaat  $\geq$  LoQ - rapporteer het resultaat zoals het gemeten is

## Meetbereik

Het meetbereik van de clozapinetest is 68 – 1.500 ng/ml.

## Specificiteit

### Metabolisme

Clozapine wordt in de lever in hoge mate gemetaboliseerd door CYP1A2 en in mindere mate door CYP2D6 en CYP3A4. Er bevinden zich twee grote metabolieten in bloed: norclozapine en clozapine N-oxide, welke respectievelijk een beperkte en geen activiteit hebben.<sup>1</sup>

De specificiteit voor de volgende metabolieten is getest in afwezigheid en aanwezigheid van clozapine op 350 en 600 ng/ml.

Verbinding	Getest op (ng/ml)	% bias
Clozapine N-oxide	250	2%
8-Hydroxy-8-deschloro-clozapine	100	9%
Norclozapine	800	2%

### Interfererende stoffen

Het testen van interferenties is uitgevoerd volgens CLSI-richtlijnen voor interferentie.<sup>9-11</sup> Er is op de aangegeven niveaus geen aanzienlijke testbias opgemerkt uit monsters met de volgende endogene interferenten:

Interferent	Concentratie	
Reumatoïde factor	508 IU/ml	
Humaan serumalbumine	10,9 g/dl	109 g/l
Humaan immunoglobuline G	12,5 g/dl	125 g/l
Interferentie van icterie	18,18 mg/dl	310,88 µmol/l
Interferentie van lipemie	2.586 mg/dl	29 mmol/l
Hemolysaat	1.050 mg/dl	

### Kruisreactiviteit

De specificiteit voor de volgende kruisreagentia is getest in afwezigheid en aanwezigheid van clozapine op 350 en 600 ng/ml.

Kruisreactiviteit werd getest in overeenstemming met CLSI-richtlijnen voor interferentie.<sup>9-11</sup> De volgende verbindingen hadden minder dan klinisch relevante gevolgtrekkingen (d.w.z. minder dan 10% bias in de clozapine-test).

Verbinding	Getest op (ng/ml)	Verbinding	Getest op (ng/ml)
Paracetamol	200.000	Acetazolamide	60.000
Acetylsalicylzuur	500.000	Albuterol	1.000
Alendronaatnatrium	1.000	Alfa - tocoferol	130.000
Alprazolam	2.000	Amantadine-hydrochloride	10.000
Amikacinesulfaat	144.000	Amiloride HCl dihydraat	500
Amisulpride	1.200	Amitriptyline	1.000
Amlodipinebesylaar	100	S (+)-amfetamine	1.000
Amoxapine	2.900	Amoxicilline	80.000
Aripiprazol	1.400	L-ascorbinezuur	60.000
Asenapine	500	Atomoxetine	7.900
Atorvastatine-calcium	800	Baclofen	3.000
Benzotropine	600	Betamethason	400
Biotin	3.600	Biperideen	300
Blonanserine	100	Brexpiprazol	1.000

Verbinding	Getest op (ng/ml)	Verbinding	Getest op (ng/ml)
Bromperidol	100	Budesonide	50
Bupropion	3.000	Buspiron	200
Caffeine	108.000	Calcium-carbonaat	315.000
Cannabidiol	100	Cannabinol	100
Carbamazepine	45.000	Cariprazine	50
L-Carnosine	100.000	Cefalexin	200.000
Celecoxib	8.800	Cetirizinedihydrochloride	4.400
8-chloro-theofylline	3.000	Chlorpromazine HCl	3.300
Cimetidine	30.000	Ciprofloxacin	12.000
Citalopram HBr	5.500	Clindamycine	51.000
Clonazepam	300	Clotiapine	500
Clotrimazole	50	Codeïne	2.000
Cortisol	300	(-)-Cotinine	2.000
Cyclosporine A	9.000	Desloratadine	600

Verbinding	Getest op (ng/ml)	Verbinding	Getest op (ng/ml)
Desvenlafaxine	800	Dextro-methorfan	1.000
Diazepam	30.000	Difen-hydramine HCl	6.000
Divalproexnatrium	400.000	Docosahexaan-zuur ethyl ester	150.000
Donepezil	50.000	Doxycycline HCl	35.000
Droperidol	200	D-Serine	100.000
Duloxetine	200	Erythromycine	138.000
Escitalopram	200	Oestradiol	10
Eszopiclon	300	Ethanol	10.000.000
Famotidine	2.500	Fenofibrate	50.000
Fentanyl	600	Fluoxetine HCl	4.000
Fluticasonpropionaat	50	Fluvoxamine	2.000
Foliumzuur	15	Furosemide	60.000
Galantamine	200	Gentamycinesulfaat	30.000
Glyburide	2.000	Haloperidol	1.000
Heparine natriumzout	50 U/ml	Hydrochloorthiazide	6.000
Hyoscine (Scopolamine HBr)	100	Hyperforine (sint-janskruid)	200
Hypericine (sint-janskruid)	100	Ibuprofen	500.000
Iloperidon	100	Imipramine	700
Indinavirsulfaat	400	Lactulose	10.000
Lamivudine	10.500	Lamotrigine	42.000
Lansoprazol	9.400	Levonorgestrel	100
Lisinoprildihydraat	350	Lithium-carbonaat	250.000
Lorazepam	1.000	Lovastatine	500
Loxapine	300	Lurasidone	400
Meclizinedihydrochloride	500	Metformin	40.000
Methotrimeprazine	600	Methylfenidaat HCl	350
Metoclopramide HCl	500	Metoprololtraat	5.000
Metronidazol	123.000	Midazolam	3.800
Milnacipran	10.000	Mirtazapine	900
Mometasonfuroaat	50	Morfine	7.800
Naltrexon	200	Naproxennatrium	500.000
Nateglinide	30.000	Nefazodone HCl	6.000
Nicotine	1.000	Nicotinezuur	27.900
Nordiazepam	5.000	Nortriptyline	1.200
Olanzapine	400	Omeprazol	8.400

Verbinding	Getest op (ng/ml)	Verbinding	Getest op (ng/ml)
Oxazepam	5.000	Oxcarbazepine	105.000
Oxycodon	500	Paliperidon	60
Pantotheenzuur	1.800	Paroxetine	1.200
Penicilline V	42.000	Perazine	1.400
Perlazine	150	Perfenazine	100
Fenobarbital	690.000	Fentermine	500
Fenytoïne	60.000	Pimozide	100
Pipamperondi-hydrochloride	1.200	Kalium EDTA	1.000
Pravastatin-natrium	300	Prednisolon	3.000
Pregabaline	22.500	Procyclidine	1.900
Promethazine	1.200	R,R (-)-pseudoefedrine	10.000
S,S (+)-pseudoefedrine	10.000	Pyridoxine HCl	100
Quetiapine	2.800	Quinidine	15.000
Raloxifene	50	Ranitidine	10.500
Retinol	4.000	Riboflavin	200
Rifampicine	65.000	Risperidon	200
Rosuvastatine-calcium	200	Salicylzuur	500.000
Sarcosine	1.500	Sertindol	300
Sertralinehydrochloride	1.000	Simvastatine	1.700
Natriumbenzoaat	400.000	Natriumfluoride	900
Spirolactoon	600	Sulfamethoxazol	400.000
Sulpiride	50.000	Temazepam	5.000
Terbinafine	9.000	Theofylline	60.000
Thiamine HCl	500	Topiramate	75.000
Trazodon HCl	14.700	Triamcinolon-acetonide	300
Triamtereen	9.000	Triazolam	40
Valproïnezuur	500.000	Vancomycine HCl	120.000
Varenicline	50	Venlafaxine HCl	700
Vitamine B12	50	Vitamine D2	200
Vitamine K1	50	Warfarine	75.000
Ziprasidon	600	Zolpidemhemitartraat	5.000
Zonisamide	120.000	Zopiclon	200
Zuclopenthixol	300		

### Recuperatie

De recuperatie van clozapine werd beoordeeld tijdens de 3 controles en klinische pools, gemeten voor het EP05-A3 nauwkeurigheidsprestatieonderzoek. Het percentage recuperatie werd bepaald door de gemiddelde gemeten concentratie van elk monster te delen door de verwachte concentratie clozapine. De recuperatie varieerde tussen 97% en 116%.

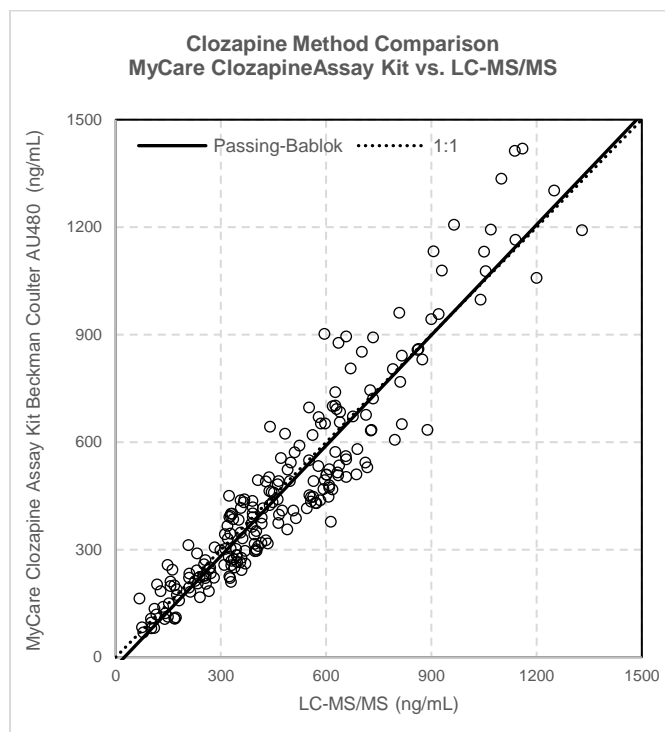
### Lineariteit

De lineariteit van de clozapinetest werd geverifieerd volgens CLSI-richtlijn EP6-A.<sup>12</sup> Elf lineariteitsmonsters over het gehele meetbereik werden voorbereid in humaan serum waaraan totale clozapine was toegevoegd. Afwijking van lineariteit (n=5) was  $\leq 10\%$ . De test was lineair binnen het meetbereik van 68 tot 1.500 ng/ml.

## Vergelijking van methoden

Resultaten van de clozapinetest werden vergeleken met een gevalideerde LC-MS/MS, volgens CLSI-richtlijn EP09-A3.<sup>13</sup> Passing-Bablok regressie-analyse werd uitgevoerd onder 213 patiëntenmonsters.













Regressiestatistieken Clozapine Assay Kit vs. LC-MS/MS	
Helling	1,027
Intercept	-25,5
Correlatiecoëfficiënt (R)	0,9397
N	213
Concentratiebereik (LC-MS/MS)	68 – 1.330



## Referenties

1. Novartis Pharmaceuticals Corporation. Voorschrijvingsinformatie Clozaril (clozapine) 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.

## GEBRUIKTE SYMBOLEN

	<i>in vitro</i> diagnostisch hulpmiddel		Raadpleeg de gebruiksaanwijzing
	Catalogusnummer		Uiterste gebruiksdatum
	Batchcode		Temperatuurbepering
	Fabrikant	<b>Rx only</b>	Alleen voor gebruik op voorschrift
 	Reagens 1 Reagens 2	 (N) x	Keer de reagentia (R1 en R2) voorzichtig N aantal keren om voor gebruik
	CE-markering		Erkend vertegenwoordiger in de Europese gemeenschap



Saladax Biomedical, Inc.  
116 Research Dr.  
Bethlehem, PA 18015 VS  
MyCareTests.com



Klantendienst  
Telefoon: +1 (610) 419-6731  
Fax: +1 (484) 547-0590  
E-mail: Techsupport@saladax.com

© 2018 – 2023 Saladax Biomedical, Inc.

MyCare™ is een handelsmerk van Saladax Biomedical, Inc. Alle andere productnamen en handelsmerken zijn eigendom van de respectievelijke eigenaars.