

MyCare Psychiatry Clozapine Assay Kit

INDICAÇÕES DE UTILIZAÇÃO

O MyCare Psychiatry Clozapine Assay Kit é destinado à medição quantitativa *in vitro* de clozapina em soro e plasma humanos, utilizando analisadores de química clínica automatizados. As medições obtidas são utilizadas para a monitorização da adesão do paciente à terapêutica de clozapina para ajudar a garantir o tratamento adequado.

RESUMO E EXPLICAÇÃO DO TESTE

Clozapina 8-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)-5H-dibenzo [b,e] [1,4] diazepina é um agente antipsicótico atípico derivado tricíclico da dibenzodiazepina, utilizado para o tratamento da esquizofrenia resistente e para reduzir o comportamento suicida na esquizofrenia e no transtorno esquizoafetivo.¹

A não adesão à medicação é bem conhecida em pacientes com doença mental grave.² 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.^{3,4} A medição da clozapina fornece aos clínicos evidências objetivas das concentrações que podem estar relacionadas com a adesão do paciente.⁵

O teste de clozapina (patente dos EUA n.º 8,771,972) é um ensaio homogéneo de aglutinação de nanopartículas de dois reagentes utilizado na deteção de clozapina em soro e plasma humanos. 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 espectralmente em analisadores de química clínica.

REAGENTES

MyCare Psychiatry Clozapine Assay Kit REF CLZ-RGT	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 teste de clozapina contêm menos de 0,1% de azida de sódio. Evite o contacto com a pele e as membranas mucosas. Lave as áreas afetadas 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.

MANUSEAMENTO DO REAGENTE

Os reagentes do teste de clozapina 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.

Misture os reagentes (R1 e R2) antes de os verter para qualquer transportador de reagente específico do analisador (secundário). Antes de colocar no analisador o transportador de reagente específico do analisador (secundário), misture os reagentes (R1 e R2) invertendo-os delicadamente cinco vezes e evitando a formação de bolhas.

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 ou plasma EDTA. As amostras mínimas ou C_{min} em estado estável foram recomendadas para testar antipsicóticos.⁵ Após uma semana de tratamento na mesma dose, recolha as amostras antes da próxima dose.⁶

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

PROCEDIMENTO

Materiais fornecidos:

REF CLZ-RGT – MyCare Psychiatry Clozapine Assay Kit

Materiais necessários – Fornecidos separadamente:

REF MCP2-CAL – MyCare Psychiatry Calibrator Kit 2

REF MCP2-CON – MyCare Psychiatry Control Kit 2

Instrumentos

Poderá ser necessário transferir os reagentes para recipientes de reagente específicos do analisador.

O desempenho de aplicações não validadas pela Saladax Biomedical, Inc. não é garantido e tem de ser definido pelo utilizador.

Teste

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

Calibração

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 uma alteração do lote do reagente kit,
- 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 kit de teste de clozapina. 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 de clozapina em ng/ml é de $3,06 \times \text{ng/ml} = 1 \text{ nmol/l}$.

LIMITAÇÕES DO PROCEDIMENTO

O teste de clozapina foi validado para soro e plasma. Não utilize tubos de separação de soro ou plasma.

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 clozapina erróneos, inconsistentes com o perfil clínico do paciente.

VALORES ESPERADOS

O intervalo terapêutico para a clozapina em soro e plasma não está totalmente estabelecido. Foi proposto um intervalo terapêutico de 350 a 600 ng/ml.⁵ Espera-se que as concentrações medidas para os pacientes aderentes em estado estável estejam no intervalo de medição do teste. A monitorização da terapêutica medicamentosa da clozapina foi recomendada devido à elevada variabilidade interpacientes, à resposta imprevisível e à importância da adesão para uma terapêutica bem-sucedida.⁵ 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 clozapina 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 teste de clozapina 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 EP05-A3 do CLSI.⁷ Foram testados três controlos do Control Kit 2 e quatro conjuntos de amostras clínicas (Clínico 1, 2, 3, 4).

Amostra	N	Média (ng/ml)	Repetibilidade	Intralaboratório
			CV	CV
Controlo 1	80	156	3,6%	5,7%
Controlo 2	80	474	2,4%	4,8%
Controlo 3	80	945	2,9%	5,2%
Clínico 1	80	148	3,6%	6,6%
Clínico 2	80	338	2,2%	4,2%
Clínico 3	80	577	2,6%	4,3%
Clínico 4	80	926	3,6%	5,1%

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

Os limites inferiores da quantificação e deteção foram estabelecidos utilizando a Diretriz EP17-A2 do CLSI.⁸

LoQ

O LoQ foi determinado com um objetivo de precisão no LoQ de $\leq 35\%$ de erro total (modelo Westgard). O LoQ do teste de clozapina é de 68 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 teste de clozapina é de 39 ng/ml.

Comunicação do resultado

Cada laboratório deve determinar os critérios de comunicação das concentrações de clozapina. A seguinte sugestão da EP17-A2 do CLSI pode ser adequada:⁸

Resultado \leq LoB - comunicar "não detetado; concentração $<$ LoD"

LoB < Resultado < LoQ- comunicar "analito detetado;
concentração < LoQ"

Resultado ≥ LoQ - comunicar o resultado tal como medido

Intervalo de medição

O intervalo de medição do teste de clozapina é de 68 a 1500 ng/ml.

Especificidade

Metabolismo

A clozapina é altamente metabolizada no fígado pelo CYP1A2 e em menor quantidade pelo CYP2D6 e o CYP3A4. Existem dois metabolitos maioritários no sangue: norclozapina e a clozapina N-óxido, que têm respetivamente pouca e nenhuma atividade.¹

A especificidade para os seguintes metabolitos foi testada na ausência e presença de clozapina a 350 e 600 ng/mL.

Composto	Testado a (ng/ml)	% de desvio
Clozapina N-óxido	250	2%
8-Hydroxy-8-deschloro-clozapine	100	9%
Norclozapina	800	2%

Substâncias interferentes

O teste de interferentes foi conduzido de acordo com a diretrizes do CLSI para interferência.⁹⁻¹¹ 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	
Albumina sérica humana	10,9 g/dl	109 g/l
Imunoglobulina humana G	12,5 g/dl	125 g/l
Interferência ictérica	18,18 mg/dl	310,88 µmol/l
Interferência lipémica	2586 mg/dl	29 mmol/l
Hemolisado	1050 mg/dl	

Reatividade cruzada

A especificidade dos seguintes reagentes de reação cruzada foi testada na ausência e presença de clozapina a 350 e 600 ng/ml.

A reatividade cruzada foi testada de acordo com a diretrizes do CLSI para interferência.⁹⁻¹¹ Os seguintes compostos apresentavam interferências menos do que clinicamente relevantes (ou seja, menos de 10% de desvio no ensaio de clozapina).

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	130 000
Alprazolam	2000	Cloridrato de amantadina	10 000
Sulfato de amicacina	144 000	Cloridrato de amilorida di-hidratado	500
Amissulprida	1200	Amitriptilina	1000
Besilato de amlodipina	100	S (+)-anfetamina	1000
Amoxapina	2900	Amoxicilina	80 000
Aripiprazol	1400	Ácido L-ascórbico	60 000

Composto	Testado a (ng/ml)	Composto	Testado a (ng/ml)
Asenapina	500	Atomoxetina	7900
Atorvastatina cálcica	800	Baclofeno	3000
Benzatropina	600	Betametasona	400
Biotina	3600	Biperideno	300
Blonanserina	100	Brexpiprazol	1000
Bromperidol	100	Budesonida	50
Bupropiona	3000	Buspirona	200
Cafeína	108 000	Carbonato de cálcio	315 000
Canabidiol	100	Canabiniol	100
Carbamazepina	45 000	Cariprazina	50

Composto	Testado a (ng/ml)	Composto	Testado a (ng/ml)
L-Carnosina	100 000	Cefalexina	200 000
Celecoxib	8800	Dicloridrato de cetirizina	4400
8-cloroteofilina	3000	Cloridrato de clorpromazina	3300
Cimetidina	30 000	Ciprofloxacina	12 000
Bromidrato de citalopram	5500	Clindamicina	51 000
Clonazepam	300	Clotiapina	500
Clotrimazol	50	Codeína	2000
Cortisol	300	(-)-Cotina	2000
Ciclosporina A	9000	Desloratadina	600
Desvenlafaxina	800	Dextrometorfano	1000
Diazepam	30 000	Cloridrato de difenidramina	6000
Divalproato de sódio	400 000	Éster etílico de ácido docosahexaenoico	150 000
Donepezila	50 000	Cloridrato de doxiciclina	35 000
Droperidol	200	D-Serina	100 000
Duloxetina	200	Eritromicina	138 000
Escitalopram	200	Estradiol	10
Eszopiclona	300	Etanol	10 000 000
Famotidina	2500	Fenofibrato	50 000
Fentanil	600	Cloridrato de fluoxetina	4000
Propionato de fluticasona	50	Fluvoxamina	2000
Ácido fólico	15	Furosemida	60 000
Galantamina	200	Sulfato de gentamicina	30 000
Gliburida	2000	Haloperidol	1000
Sal de sódio de heparina	50 U/ml	Hidroclorotiazida	6000
Hioscina (butilbrometo de escopolamina)	100	Hiperforina (erva de São João)	200
Hipericina (erva de São João)	100	Ibuprofeno	500 000
Iloperidona	100	Imipramina	700
Sulfato de indinavir	400	Lactulose	10 000
Lamivudina	10 500	Lamotrigina	42 000
Lansoprazol	9400	Levonorgestrel	100
Lisinopril di-hidratado	350	Carbonato de lítio	250 000
Lorazepam	1000	Lovastatina	500
Loxapina	300	Lurasidona	400
Dicloridrato de meclizina	500	Metformina	40 000
Metotrimetoprim	600	Cloridrato de metilfenidato	350
Cloridrato de metoclopramida	500	Tartarato de metoprolol	5000
Metronidazol	123 000	Midazolam	3800
Milnaciprano	10 000	Mirtazapina	900

Composto	Testado a (ng/ml)	Composto	Testado a (ng/ml)
Furoato de mometasona	50	Morfina	7800
Naltrexona	200	Naproxeno sódico	500 000
Nateglinida	30 000	Cloridrato de nefazodona	6000
Nicotina	1 000	Ácido nicotínico	27 900
Nordazepam	5000	Nortriptilina	1200
Olanzapina	400	Omeprazol	8400
Oxazepam	5000	Oxcarbazepina	105 000
Oxicodona	500	Paliperidona	60
Ácido pantoténico	1800	Paroxetina	1200
Penicilina V	42 000	Perazina	1400
Perlapina	150	Perfenazina	100
Fenobarbital	690 000	Fentermina	500
Fenitoína	60 000	Pimozida	100
Dicloridrato de pipamperona	1200	Potássio EDTA	1000
Pravastatina sódica	300	Prednisolona	3000
Pregabalina	22 500	Prociclidina	1900
Prometazina	1200	R,R-(-)-pseudoefedrina	10 000
S,S-(+)-pseudoefedrina	10 000	Cloridrato de piridoxina	100
Quetiapina	2800	Quinidina	15 000
Raloxifeno	50	Ranitidina	10 500
Retinol	4000	Riboflavina	200
Rifampicina	65 000	Risperidona	200
Rosuvastatina cálcica	200	Ácido salicílico	500 000
Sarcosina	1500	Sertindol	300
Cloridrato de sertralina	1000	Simvastatina	1700
Benzoato de sódio	400 000	Fluoreto de sódio	900
Espironolactona	600	Sulfametoxazol	400 000
Sulpirida	50 000	Temazepam	5000
Terbinafina	9000	Teofilina	60 000
Cloridrato de tiamina	500	Topiramato	75 000
Cloridrato de trazodona	14 700	Acetonida de triamcinolona	300
Triantereno	9000	Triazolam	40
Ácido valproico	500 000	Cloridrato de vancomicina	120 000
Vareniclina	50	Cloridrato de venlafaxina	700
Vitamina B12	50	Vitamina D2	200
Vitamina K1	50	Varfarina	75 000
Ziprasidona	600	Hemitartarato de zolpidem	5000
Zonisamida	120 000	Zopiclona	200
Zuclopentixol	300		

Recuperação

A recuperação da clozapina foi avaliada nos 3 controlos e foram medidos conjuntos clínicos para o estudo de desempenho de precisão EP05-A3. A percentagem de recuperação foi determinada dividindo a média da concentração observada de cada amostra pela concentração esperada de clozapina. A percentagem de recuperação foi de 97% a 116%.

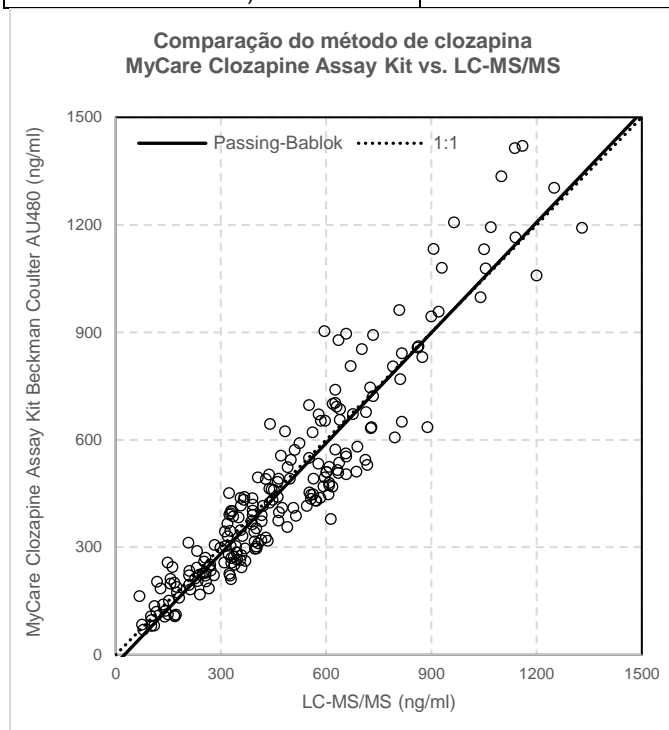
Linearidade

A linearidade do teste de clozapina foi verificada de acordo com a diretriz EP6-A do CLSI.¹² Onze amostras de linearidade abrangendo o intervalo de medição foram preparadas em soro humano enriquecido com clozapina. O desvio da linearidade (n=5) foi $\leq 10\%$. O teste foi linear ao longo do intervalo de medição de 68 a 1500 ng/ml.

Comparação de métodos

Os resultados do teste de clozapina foram comparados com um LC-MS/MS validado de acordo com a Diretriz EP09-A3 do CLSI.¹³ Foi realizada uma análise de regressão de Passing-Bablok com 213 amostras de pacientes.

Estatísticas de regressão Clozapine Assay Kit vs. LC-MS/MS	
Inclinação	1,027
Interseção	- 25,5
Coefficiente de correlação (R)	0,9397
N	213
Intervalo de concentração (LC-MS/MS)	68 a 1330















Referências

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, 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.

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		Representante autorizado na Comunidade Europeia



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



Atención al Cliente
Teléfono: +1 (610) 419-6731
Fax: +1 (484) 547-0590
E-mail: Techsupport@saladax.com

© 2018–2023, Saladax Biomedical, Inc.

MyCare™ é uma marca comercial da Saladax Biomedical, Inc. Todos os outros nomes de produtos e marcas comerciais são propriedade dos seus respetivos proprietários.