

MyCare Psychiatry Quetiapine Assay Kit

INDICAÇÕES DE UTILIZAÇÃO

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

RESUMO E EXPLICAÇÃO DO TESTE

A quetiapina (2-[2-(4-dibenzo [b,f] [1,4]tiazepina-11-yl-1-piperazinil)-etoxi]-etanol é um agente antipsicótico atípico derivado da dibenzotiazepina utilizado para o tratamento da esquizofrenia, de episódios maníacos associados ao transtorno bipolar tipo I e de episódios depressivos associados ao transtorno bipolar.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 quetiapina fornece aos clínicos evidências objetivas das concentrações que podem estar relacionadas com a adesão do paciente.⁵

O teste de quetiapina é um ensaio homogéneo de aglutinação de nanopartículas de dois reagentes utilizado na deteção de quetiapina 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

MyCare Psychiatry Quetiapine Assay Kit REF QTP-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 quetiapina 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 quetiapina 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 líquidos de transporte de reagente específicos 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. 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

Preparar 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. 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 QTP-RGT – MyCare Psychiatry Quetiapine 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 Quetiapine Assay Kit. 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.

Procedimento de diluição de amostras

As amostras que contenham quetiapina em concentrações superiores a 700 ng/ml podem ter uma diluição de 1:2 (1 parte de amostra mais duas partes de água) para a obtenção de um intervalo superior de 2100 ng/ml. Consulte o manual de funcionamento específico do instrumento para um protocolo de diluição automático (apenas por cuvete) das amostras de quetiapina com água. Alternativamente, as amostras fora do intervalo podem ser manualmente diluídas a 1:2 ou 1:3 com água desionizada e colocadas na rack de amostras para análise.

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 ng/ml é de $2,61 \times \text{ng/ml} = 1 \text{ nmol/l}$.

LIMITAÇÕES DO PROCEDIMENTO

O teste de quetiapina 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 quetiapina erróneos, inconsistentes com o perfil clínico do paciente.

Para amostras que contenham de quetiapina, a adição de amoxapina (200 ng/ml), clotiapina (175 ng/ml), ou loxapina (200 ng/ml) provocou desvios no teste $\geq 19\%$. Podem verificar-se níveis elevados de quetiapina em pacientes administrados com amoxapina, clotiapina, ou loxapina.

VALORES ESPERADOS

O intervalo terapêutico para a quetiapina em soro não está totalmente estabelecido. Foi proposto um intervalo terapêutico de 100 a 500 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 quetiapina 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 quetiapina 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 quetiapina 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, dois conjuntos enriquecidos com quetiapina total (Soro 1, 2) e dois conjuntos de amostras clínicas (Clínico 1, 2).

Amostra	N	Média (ng/ml)	Repetibilidade	Intralaboratório
			CV	CV
Controlo 1	80	59	3,4%	7,4%
Controlo 2	80	317	1,3%	3,7%
Controlo 3	80	574	1,5%	3,7%
Soro 1	80	51	3,0%	7,9%
Soro 2	80	1002	1,6%	4,6%
Clínico 1	80	91	2,3%	5,6%
Clínico 2	80	506	1,7%	3,5%

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 quetiapina é de 34 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 quetiapina é de 10 ng/ml.

Comunicação do resultado

Cada laboratório deve determinar os critérios de comunicação para as concentrações de quetiapina. 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 \geq LoQ - comunicar o resultado tal como medido

Intervalo de medição

O intervalo de medição do teste de quetiapina é de 34 a 700 ng/ml.

Especificidade

Metabolismo

A quetiapina é altamente metabolizada pelo fígado. As vias metabólicas da quetiapina incluem sulfoxidação (sulfóxido de quetiapina), N-desalquilação (N-desalquilquetiapina, O-desalquilquetiapina) e 7-hidroxilação (7-hidroxiquetiapina).⁹ A N-desalquilquetiapina, também conhecida como norquetiapina, é o principal metabolito ativo da quetiapina.¹⁰ A norquetiapina é adicionalmente metabolizada para sulfóxido de N-desalquilquetiapina, 7-hidroxi-N-desalquilquetiapina e uma molécula não identificada. O metabolito 7-hidroxi-N-desalquilquetiapina também tem atividade farmacológica.¹¹

Substâncias interferentes

Os testes de interferentes foram realizados de acordo com a diretrizes do CLSI para interferência.¹²⁻¹⁴ 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	10,8 g/dl	108 g/l
Imunoglobulina humana G	12,7 g/dl	127 g/l
Interferência ictérica	34,7 mg/dl	592 μ mol/l
Interferência lipémica	662 mg/dl	7,4 mmol/l
Hemolisado	1050 mg/dl	

Reatividade cruzada

A especificidade para os seguintes reagentes de reação cruzada foi testada na ausência e presença de quetiapina a 100, 500, e 1000 ng/ml.

A reatividade cruzada foi testada de acordo com a diretrizes do CLSI para interferência.¹²⁻¹⁴ Os seguintes compostos não interferiram com o teste de quetiapina: o desvio do teste foi $\leq 11\%$.

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

Composto	Testado a (ng/ml)	Composto	Testado a (ng/ml)
Amoxicilina	80 000	Aripiprazol	1400
Ácido L-ascórbico	60 000	Asenapina	500
Atomoxetina	7900	Atorvastatina cálcica	800
Baclofeno	3000	Benzatropina	600
Betametasona	400	Biotina	3600
Biperideno	300	Blonanserina	100
Brexipiprazol	1000	Bromperidol	100

Composto	Testado a (ng/ml)	Composto	Testado a (ng/ml)
Budesonida	50	Bupropiona	3000
Buspirona	200	Cafeína	108 000
Carbonato de cálcio	315 000	Canabidiol	100
Canabidiol	100	Carbamazepina	45 000
Cariprazina	50	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
Clotrimazol	50	Clozapina	1800
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 docosaheptaenoico	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	200
Etanol	10000 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	lloperidona	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	Lurasidona	400
Dicloridrato de meclizina	500	Metformina	40 000
Metotrimeprazina	600	Cloridrato de metilfenidato	350
Cloridrato de metoclopramida	500	Tartarato de metoprolol	5000

Composto	Testado a (ng/ml)	Composto	Testado a (ng/ml)
Metronidazol	123 000	Midazolam	3800
Milnaciprano	10 000	Mirtazapina	900
Furoato de mometasona	50	Morfina	7800
Naltrexona	200	Naproxeno sódico	500 000
Nateglinida	30 000	Cloridrato de nefazodona	6000
Nicotina	1000	Ácido nicotínico	27 900
Nordazepam	5000	Nortriptilina	1200
Olanzapina	300	Omeprazol	8400
Oxazepam	5000	Oxcarbazepina	105 000
Oxicodona	500	Paliperidona	60
Ácido pantoténico	1800	Paroxetina	1200
Penicilina V	42 000	Perazina	1400
Perlantina	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
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
Sulfametoxazole	400 000	Sulpirida	50 000
Temazepam	5000	Terbinafina	9000
Teofilina	60 000	Cloridrato de tiamina	500
Topiramato	75 000	Cloridrato de trazodona	14 000
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	1000	Zonisamida	120 000
Zopiclona	200	Zuclopentixol	300

Recuperação

A recuperação da quetiapina total foi avaliada nos três controles, tendo sido medidos dois conjuntos de soro enriquecido e dois 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 quetiapina. Em média, as percentagens de recuperações foram todas de 78% a 105%.

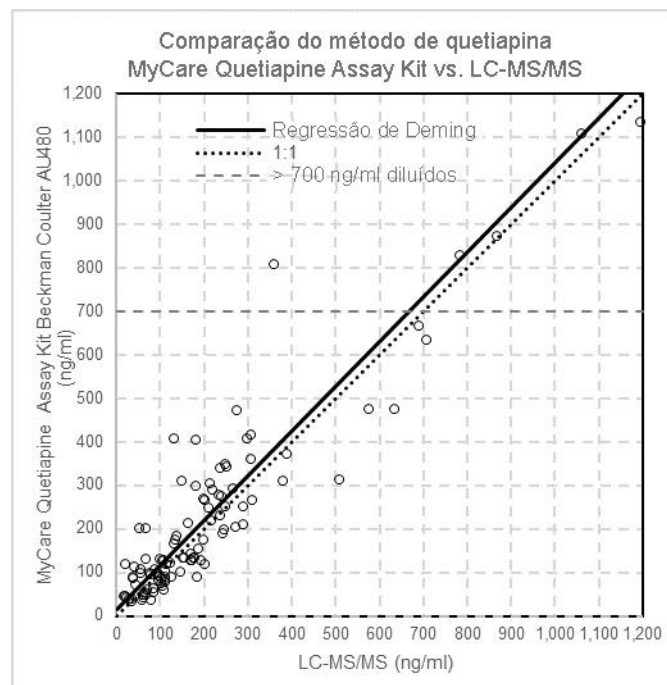
Linearidade

A linearidade do teste de quetiapina foi verificada de acordo com a diretriz EP6-A do CLSI.¹⁵ Onze amostras de linearidade abrangendo o intervalo de medição foram preparadas em soro humano enriquecido com quetiapina. O desvio da linearidade (n=5) foi $\leq 12\%$. O teste foi linear ao longo do intervalo de medição de 34 a 700 ng/ml.

Comparação de métodos

Os resultados do teste de quetiapina foram comparados com um LC-MS/MS validado de acordo com a Diretriz EP09-A3 do CLSI.¹⁶ Foi realizada uma análise de regressão de Deming com 103 amostras de pacientes. As amostras de pacientes acima do intervalo do teste do Quetiapine Assay Kit foram diluídas conforme indicado no Procedimento de diluição de amostras. Os resultados são apresentados para um lote.













Estatísticas de regressão de Deming Quetiapine Assay vs. LC-MS/MS	
Inclinação	1,03
Interseção	13,55
Coefficiente de correlação (R)	0,92
N	103
Intervalo de concentração (LC-MS/MS)	16–1192 ng/ml



Referências

1. Otsuka America Pharmaceutical I. Abilify (Aripiprazole) Prescribing Information. Product Insert. 2017.
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. Grimm SW, Richtand NM, Winter HR, Stams KR, Reece SB. Effects of cytochrome P450 3A modulators ketoconazole and carbamazepine on quetiapine pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol.* 2006;61(1):58-69.
10. Lopez-Munoz F, Alamo C. Active metabolites as antidepressant drugs: the role of norquetiapine in the mechanism of action of quetiapine in the treatment of mood disorders. *Front Psychiatry.* 2013;4:102.macokinetics. *Br J Clin Pharmacol.* 2006;61(1):58-69.
11. Bakken GV, Molden E, Knutsen K, Lunder N, Hermann M. Metabolism of the active metabolite of quetiapine, N-desalkylquetiapine in vitro. *Drug Metab Dispos.* 2012;40(9):1778-1784.
12. CLSI. Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline – Second Edition CLSI document EP7-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005.
13. CLSI. Interference Testing in Clinical Chemistry. 3rd ed. CLSI guideline EP07. Wayne PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.
14. CLSI. Supplemental Tables for Interference Testing in Clinical Chemistry. 1st ed. CLSI supplement EP37. Wayne PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.
15. NCCLS. Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline. NCCLS document EP6-A. Wayne, PA: NCCLS; 2003.
16. 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

© 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 respectivos proprietários.