

MyCare Psychiatry Total Risperidone Assay Kit

INDICAÇÕES DE UTILIZAÇÃO

O MyCare 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-benzisoxazol-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}

A paliperidona (3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-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 Total Risperidone Assay 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 Total Risperidone Assay (patente dos EUA n.º 8,088,594) é um ensaio homogêneo de aglutinação de nanopartículas de dois reagentes utilizado na deteção 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 espectralmente em analisadores de química clínica.

REAGENTES

MyCare Psychiatry Total Risperidone Assay Kit REF RSP-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 Total Risperidone Assay 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 Total Risperidone Assay 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. 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.^{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

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 RSP-RGT – MyCare Psychiatry Total Risperidone 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 Total Risperidone Assay. 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 $2,35 \times \text{ng/ml} = 1 \text{ nmol/l}$.

LIMITAÇÕES DO PROCEDIMENTO

O Total Risperidone Assay 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 bromperidol quando testado a 100 ng/mL teve um viés de ensaio de $\geq 38\%$. O droperidol quando testado a 200 ng/mL teve um viés de ensaio de $\geq 63\%$. Haloperidol quando testado a 50 ng/mL teve um viés de ensaio de $\geq 17\%$. O sertindol quando testado a 300 ng/mL teve um viés de ensaio de $\geq 17\%$. Níveis elevados de risperidona podem ser observados em pacientes tratados com bromperidol, droperidol, haloperidol ou sertindol. Níveis elevados de paliperidona podem ser observados em pacientes tratados com bromperidol, droperidol, haloperidol ou sertindol.

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 Total Risperidone Assay 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 detecção (LoD)

Os limites inferiores da quantificação e detecção 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 Total Risperidone Assay 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 Total Risperidone Assay é de 7 ng/ml.

Comunicação do resultado

Cada laboratório deve determinar os critérios de comunicação para as concentrações de risperidona total. A seguinte sugestão da EP17-A2 do CLSI pode ser adequada:¹⁶

Resultado $< \text{LoD}$ - comunicar "não detetado; concentração $< \text{LoD}$ "

$\text{LoD} \leq \text{Resultado} < \text{LoQ}$ - comunicar "analito detetado; concentração $< \text{LoQ}$ "

Resultado $\geq \text{LoQ}$ - comunicar o resultado tal como medido

Intervalo de medição

O intervalo de medição do Total Risperidone Assay 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 muito metabolizada.¹⁸ Não foram detetados metabolitos em plasma e a paliperidona representa 97% da área abaixo da curva em 24 horas.¹⁹

A especificidade para os seguintes metabolitos foi testada na ausência e presença de risperidona e paliperidona a 20, 60 e 120 ng/mL

Composto	Testado a (ng/ml)	Reatividade cruzada
7-hidroxisperidona	10	$< 60\%$
N-desalquil risperidona	20	$< 5\%$

Substâncias interferentes

Os testes de interferentes foram realizados de acordo com a diretrizes do CLSI para interferência.²⁰⁻²² Não foi observado qualquer desvio significativo ao teste a partir das amostras com os seguintes interferentes endógenos nos níveis indicados.

Interferente	Nível	
Fator reumatoide	420 UI/ml	
Albumina sérica humana	10,8 g/dl	108 g/l
Imunoglobulina humana G	12,0 g/dL	120 g/L
Interferência icterica	27,85 mg/dl	476 $\mu\text{mol/l}$
Interferência lipémica	1297 mg/dl	15 mmol/l
Hemolisado	1050 mg/dl	

Reatividade cruzada

A reatividade cruzada foi testada de acordo com a diretrizes do CLSI para interferência.²⁰⁻²² A especificidade dos seguintes reagentes de reação cruzada foi testada na ausência e presença de risperidona e paliperidona a 20, 60 e 120 ng/ml.

Os seguintes compostos não interferiram com o Total Risperidone Assay: a reação cruzada foi $\leq 5\%$ ou o desvio do teste foi $\leq 15\%$

Composto	Testado a (ng/ml)	Composto	Testado a (ng/ml)
Paracetamol	200 000	Acetazolamida	60 000
Ácido acetilsalicílico	500 000	Salbutamol	1000
Alendronato sódico	1000	Alfa - tocoferol	130 000
Alprazolam	2000	Cloridrato de Amantadina	10 000
Sulfato de amicacina	144 000	Amilorida HCl di-hidratada	500
Amissulprida	1200	Amitriptilina	1000
Besilato de amlodipina	100	Amoxapina	2900
Amoxicilina	80 000	S(+)-anfetamina	1000
Aripiprazol	1400	Ácido L-ascórbico	60 000
Asenapina	500	Atomoxetina	7900
Atorvastatina cálcica	800	Baclofeno	3000
Benzotropina	600	Betametasona	400
Biotina	3600	Biperideno	300
Blonanserina	100	Brexpiprazol	1000
Budesonida	50	Bupropiona	3000
Buspirona	200	Cafeína	108 000
Carbonato de cálcio	315 000	Canabidiol	100
Canabinol	100	Carbamazepina	45 000
Cariprazina	50	L-Carnosina	100 000
Cefalexina	200 000	Celecoxibe	8800
Dicloridrato de cetirizina	4400	8-cloroteofilina	3000
Clorpromazina HCl	3300	Cimetidina	30 000
Ciprofloxacina	12 000	Citalopram HBr	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
Difenidramina HCl	6000	Divalproato de Sódio	400 000
Éster etílico do ácido docosa-hexaenóico	150 000	Donepezil	50 000
Doxiciclina HCl	35 000	Duloxetina	200
Eritromicina	138 000	Escitalopram	200
Estradiol	10	Eszopiclona	300
Etanol	10 000 000	Famotidina	2500
Fenofibrato	50 000	Fentanil	600
Fluoxetina HCl	4000	Propionato de fluticasona	50
Fluvoxamina	2000	Ácido fólico	15

Composto	Testado a (ng/ml)	Composto	Testado a (ng/ml)
Furosemida	60 000	Galantamina	200
Sulfato de gentamicina	30 000	Gliburida	2000
Sal sódico de heparina	50 U/mL	Hidroclorotiazida	6000
Hioscina (Escopolamina HBr)	100	Hiperforina (erva de São João)	200
Hipericina (erva de São João)	100	Ibuprofeno	500 000
lloperidona	30	Imipramina	700
Sulfato de indinavir	400	Lactulose	10 000
Lamivudina	10 500	Lamotrigina	42 000
Lansoprazol	9400	Levonorgestrel	100
Lisinopril dihidratado	350	Carbonato de lítio	250 000
Lorazepam	1000	Lovastatina	500
Loxapina	300	Lurasidona	400
Dicloridrato de Meclizina	500	Metformina	40 000
Metotrimoprazina	600	Metilfenidato HCl	350
Metoclopramida HCl	500	Tartarato de metoprolol	5000
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	Nefazodona HCl	6000
Nicotina	1000	Ácido nicotínico	27 900
Nordiazepam	5000	Nortriptilina	1200
Olanzapina	400	Omeprazol	8400
Oxazepam	5000	Oxcarbazepina	105 000
Oxicodona	500	Ácido pantotênico	1800
Paroxetina	1200	Penicilina V	42 000
Perazina	1400	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	Proclidina	1900
Prometazina	1200	R,R (-)-pseudoefedrina	10 000
S,S (+)-pseudoefedrina	10 000	Piridoxina HCl	100
Quetiapina	2800	Quinidina	15 000
Raloxifeno	50	Ranitidina	10 500

Composto	Testado a (ng/ml)	Composto	Testado a (ng/ml)
Retinol	4000	Riboflavina	200
Rifampicina	65 000	Rosuvastatina cálcica	200
Ácido salicílico	500 000	Sarcosina	1500
D-Serina	100 000	Cloridrato de Sertralina	1000
Sinvastatina	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	Tiamina HCl	500

Composto	Testado a (ng/ml)	Composto	Testado a (ng/ml)
Topiramato	75 000	Trazodona HCl	14 700
Acetonido de triancinolona	300	Triamtereno	9000
Triazolam	40	Ácido valpróico	500 000
Vancomicina HCl	120 000	Vareniclina	50
Venlafaxina HCl	700	Vitamina B12	50
Vitamina D2	200	Vitamina K1	50
Varfarina	75 000	Ziprasidona	600
Hemitartarato de zolpidem	5000	Zonisamida	12 000
Zopiclona	200	Zuclopentixol	300

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 Total Risperidone Assay, 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

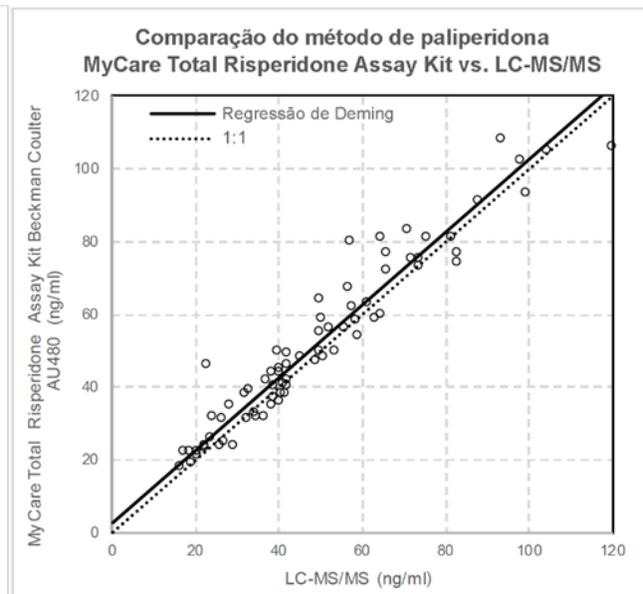
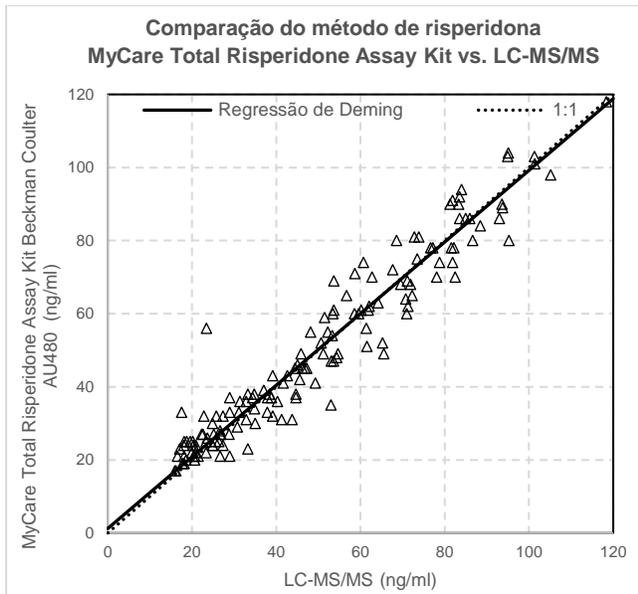
Linearidade

A linearidade do Total Risperidone Assay foi verificada de acordo com a diretriz EP6-A do CLSI.²³ 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 Total Risperidone Assay 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.²⁴ 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 Teste de risperidona total 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. Risperdal 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. CLSI. Interference Testing in Clinical Chemistry. 3rd ed. CLSI guideline EP07. Wayne PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.
22. CLSI. Supplemental Tables for Interference Testing in Clinical Chemistry. 1st ed. CLSI supplement EP37. Wayne PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.
23. NCCLS. Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline. NCCLS document EP6-A. Wayne, PA: NCCLS; 2003.
24. 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.