

MyCare Insite Clozapine Test

ISTRUZIONI PER L'USO

Il MyCare Insite Clozapine Test è destinato alla misurazione quantitativa *in vitro* della clozapina nel sangue capillare del dito utilizzando il sistema automatico MyCare Insite. Il MyCare Insite Clozapine Test è stato concepito per essere utilizzato in un laboratorio clinico o in un ambiente vicino al paziente da operatori sanitari qualificati.

RIEPILOGO E SPIEGAZIONE DEL TEST

La clozapina, 8-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)-5H-dibenzo [b,e] [1,4] diazepina, è un derivato tricyclico della dibenzodiazepina, agente antipsicotico atipico, utilizzato nel trattamento della schizofrenia resistente e nella riduzione dei comportamenti suicidi nella schizofrenia e dei disturbi schizoaffettivi.¹

L'utilità del monitoraggio dei livelli di clozapina nel sangue è supportata da molteplici studi che suggeriscono un'associazione tra risposta terapeutica positiva e concentrazione ematica di soglia.²⁻⁸ Il miglioramento dei risultati clinici da concentrazioni terapeutiche nel sangue ha portato alla raccomandazione di misurare i livelli di clozapina per la regolazione del dosaggio nelle linee guida pratiche,⁹⁻¹¹ negli strumenti clinici di supporto,^{12,13} e nelle raccomandazioni di consensus degli esperti.¹⁴⁻¹⁶

La non-osservanza dell'assunzione dei farmaci è una condizione ben nota nei pazienti con malattie mentali gravi.¹⁷ Mentre l'osservanza dell'assunzione dei farmaci è un fattore critico per ottenere dei risultati nel trattamento, è anche l'aspetto meno facile da valutare con precisione.^{18,19} La misurazione della clozapina fornisce ai medici la prova oggettiva di concentrazioni a supporto della valutazione clinica dell'assunzione dei farmaci da parte del paziente.^{12,15,20-22} Il MyCare Insite Clozapine Test è un test di agglutinazione omogeneo a due reagenti su nanoparticelle utilizzato per la rilevazione della clozapina nel sangue umano. Si basa sulla competizione fra farmaco e farmaci coniugati per legare al farmaco anticorpi specifici in legame covalente con le nanoparticelle. Il livello di aggregazione delle particelle può essere misurato fotometricamente sul MyCare Insite.

COMPONENTI DEL TEST

I componenti del test, i portaprovette, i tappi dei reagenti e la scheda RFID hanno il blu come codice colore. Combinare sempre i colori di portaprovette, tappi e RFID. La scheda RFID è specifica del contenitore per il test a cui è abbinata.

MyCare Insite Clozapine Test REF CLZ-MCI-32.2	Quantità
MyCare Insite Cuvette - Monouso Tampone di reazione contenente farmaco coniugato, proteina e tampone	32 x 0,95 mL per test
MyCare Insite Reagent Cap - Monouso Componente della nanoparticella che contiene un anticorpo monoclonale legato a nanoparticelle in soluzione tamponata	32 x 0,20 mL per test
Scheda RFID di MyCare Insite Clozapine	1 per ogni confezione di test

AVVERTENZE E PRECAUZIONI

- Per solo scopo diagnostico *In Vitro*.
- Per scopi diagnostici, i risultati dovrebbero essere sempre valutati congiuntamente all'anamnesi del paziente, agli esami clinici e ad altri accertamenti.
- Prendere le normali precauzioni previste per la manipolazione dei test di laboratorio.
- Tutti i componenti del test della clozapina contengono meno dello 0,1% di azoturo di sodio. Non ingerire. Evitare il contatto con la pelle e con membrane mucose. Lavare le aree interessate con abbondanti quantità d'acqua. In caso di ingestione dei test o di loro contatto con gli occhi, consultare immediatamente un medico. Smaltire i test risciacquando sempre con abbondanti quantità di acqua per evitare un accumulo di azoturo.

MANIPOLAZIONE DEI TEST

IMPORTANTE

Rimuovere il tappo del reagente e il portaprovette dalla confezione del test e posizionarli nella rastrelliera per portarli a temperatura ambiente.

Il tappo del reagente e il portaprovette devono essere a temperatura ambiente (20 - 25 °C) per procedere all'esecuzione del test.

Lasciare il materiale del test almeno 10 minuti a riposo per arrivare a temperatura ambiente (20 - 25 °C).

In caso di fuoriuscita di liquido dal portaprovette, NON UTILIZZARLO. Usare un nuovo portaprovette.

CONSERVAZIONE E STABILITÀ

Conservare i test in ambiente refrigerato, a 2–8 °C.

Conservare i portaprovette in posizione verticale. Se un portaprovette chiuso si ribalta, battere il portaprovette 2 o 3 volte sul banco per assicurarsi che non ci sia del liquido rimasto attaccato al coperchio del portaprovette.

I portaprovette e i tappi per reagenti possono essere utilizzati fino alla data di scadenza.

La scheda RFID può essere usata per i test fino alla data di scadenza. La scheda RFID è specifica del contenitore per il test a cui è abbinata. Conservare la scheda RFID con la relativa confezione per il test.

Non congelare.

RACCOLTA E MANIPOLAZIONE DEI CAMPIONI

Occorre un prelievo di sangue dai capillari del dito.

Per i test su neurolettici e in particolare per la clozapina sono stati raccomandati campioni con concentrazione minimale o C_{min} stabile.^{10,11,15,16} Dopo una settimana di trattamento con lo stesso dosaggio, prelevare i campioni 10 – 14 ore,^{10,12,23} preferibilmente 11 – 13 ore¹⁰ dopo l'ultima dose.

Prima di prelevare il campione rimuovere il coperchio dal portaprovette, quindi eliminarlo. Se il portaprovette si rompe, scartarlo e utilizzare un portaprovette nuovo. Riporre il portaprovette nella rastrelliera fornita con MyCare Insite.

Utilizzare tecniche di prelievo di sangue capillare standard per produrre una goccia di sangue sul dito del paziente.^{24,25}

Raccogliere 20 µL di sangue capillare utilizzando un capillare da 20 µL. Tenere il capillare in posizione obliqua sotto la goccia di sangue (Figura 1). Una volta che il capillare sarà pieno conterrà esattamente 20 µL.

Assicurarsi che il capillare sia riempito di sangue completamente (Figura 2) e non ci sia sangue all'esterno del capillare. Il capillare può essere pulito con un panno pulito e privo di lanugine per rimuovere il sangue in eccesso sulla parte esterna del capillare.

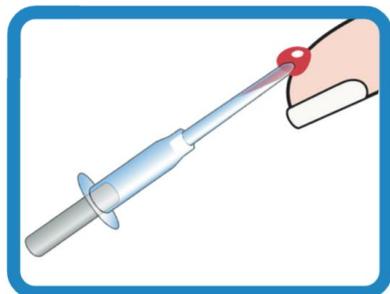


Figura 1

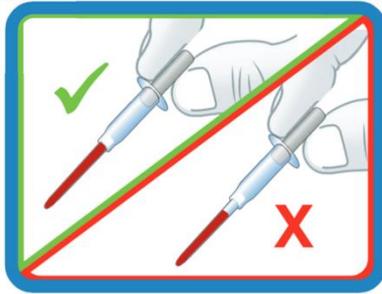


Figura 2

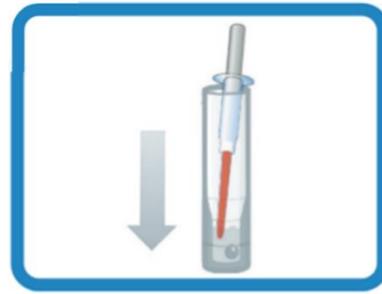


Figura 3

Versare immediatamente (entro 15 secondi) il sangue dal capillare nel portaprovette (Figura 3). Posizionare il capillare nel liquido ed erogare premendo lentamente lo stantuffo del capillare. Assicurarsi che tutto il sangue sia stato trasferito.

Posizionare immediatamente il tappo del reagente sul portaprovette (entro 15 secondi) dopo l'aggiunta del campione. Far scattare il tappo del reagente in posizione per chiudere saldamente il portaprovette. Il portaprovette contenente il campione e sigillato con il tappo del reagente si usa come cartuccia per il test. La cartuccia del test deve essere misurata entro 6 ore dal prelievo.

Posizionare la cartuccia nella camera dell'analizzatore e chiudere immediatamente (entro 10 secondi) lo sportello per avviare la misurazione.

PROCEDURE

Materiale in dotazione:

REF CLZ-MCI-32.2 – MyCare Insite Clozapine Test con scheda RFID per clozapina

Materiali necessari – Forniti separatamente:

REF MCP2-CON – MyCare Psychiatry Control Kit 2

REF MCI-EUR– MyCare Insite (fotometro da laboratorio MyCare Insite Analyser e MyCare Insite Touch Screen)

Materiali necessari – Non forniti

Lancette pungidito (es. 21 G x 2,0 mm, lancette di sicurezza monouso)

Capillare Sarstedt Minivette® POCT da 20 µL (neutro, bianco) per il prelievo di sangue (Ordine n. 17.2111.020)

Pipetta da 20 µL

Calibrazione

La taratura di fabbrica è memorizzata nella scheda RFID compresa nella confezione del test.

Controllo qualità (QC)

Tutti i requisiti e i test di controllo qualità devono essere eseguiti in accordo con le normative e i requisiti di accreditamento locali, statali e/o federali.

Il test QC assicura che la taratura memorizzata sulla scheda RFID sia valida.

Il test QC è raccomandato quando:

- Si effettua l'analisi dei campioni dei pazienti (almeno una volta alla settimana)
- Viene aperta una nuova confezione
- Si usa un nuovo lotto o nuova spedizione
- Ci si trova davanti ad un risultato inaspettato per un paziente
- Si effettua la formazione di nuovi utenti
- Insite è montato

Preparazione alla misurazione

1. Per ogni test da effettuare posizionare nella rastrelliera un portaprovette e un tappo del reagente.
2. Attendere almeno 10 minuti che si riscaldino a temperatura ambiente.
3. Vedere il manuale utente MyCare Insite PI MCI-EUR-ML-PKG per verificare le fasi di preparazione del MyCare Insite per misurare il campione di un paziente.
4. Rimuovere il coperchio dal portaprovette, gettare il coperchio e rimettere il portaprovette nella rastrelliera per test.

Prelievo di un campione - Vedere Raccolta e manipolazione dei campioni

Realizzazione del test su un campione - Vedere il Manuale utente MyCare Insite PI MCI-EUR-ML-PKG per verificare le fasi di test del campione di un paziente su MyCare Insite.

Misurazione del QC

I controlli vengono eseguiti nello stesso modo usato per i campioni dei pazienti. Con una pipetta, trasferire in un portaprovette esattamente 20 µL di controllo. Posizionare il tappo del reagente nel portaprovette. Far scattare il tappo del reagente in posizione per chiudere fermamente la cartuccia del test. Il portaprovette contenente il campione e sigillato con il tappo del reagente si usa come cartuccia per il test. La cartuccia del test è ora pronta per la misurazione.

Confrontare il risultato del controllo qualità con l'intervallo indicato nel foglietto illustrativo del MyCare Psychiatry Control Kit 2 (MCP2-CON). Se il risultato non rientra nell'intervallo ammissibile, eseguire quanto segue:

1. Verificare che i materiali di controllo siano stati conservati secondo le indicazioni e che la durata di stabilità della fiala aperta e la data di scadenza non siano state superate.
2. Verificare che le procedure di manipolazione e di test siano state eseguite secondo le istruzioni contenute nel foglietto illustrativo, nella tabella di istruzioni a parete o nel video disponibile su MyCareInsite.com.
3. Verificare che l'operatore abbia superato i requisiti richiesti durante la formazione.
4. Ripetere il test di controllo, utilizzando un nuovo controllo dello stesso lotto.



Se sono state seguite tutte le istruzioni, ma i risultati dei controlli non rientrano nell'intervallo richiesto, contattare il distributore ufficiale Saladax per assistenza prima di analizzare i campioni dei pazienti.

RISULTATI

Il risultato della concentrazione viene calcolato automaticamente in base alla taratura di fabbrica sulla scheda RFID. I risultati riportati vanno da 0 a 1.390 ng/mL (1,390 mg/L). Al di sotto del LoQ (limite di quantificazione) l'errore totale del test è >35%; occorre tenerlo presente quando si valutano i risultati.

I test con risultati > 1.390 ng/mL devono essere ripetuti. Se il secondo risultato rientra nell'intervallo di misurazione, riportare il secondo risultato. Se il risultato della ripetizione è > 1.390 ng/mL, riportare il risultato come > 1.390 ng/mL.

Interpretare i risultati in accordo con le raccomandazioni contenute nella letteratura relativa.⁹⁻¹⁶

Per scopi diagnostici, i risultati del test dovrebbero sempre essere valutati congiuntamente all'anamnesi del paziente, agli esami clinici e ad altri accertamenti.

L'intervallo di riferimento per la clozapina non è stato completamente definito. Sono state proposte gamme terapeutiche da 350 a 600 ng/mL^{10,15,16} e da 350 a 500 ng/mL¹⁰. Viene spesso citata una concentrazione minima efficace di 350 ng/mL.¹¹ I medici che utilizzano gli intervalli di riferimento devono essere consapevoli che i pazienti possono ottenere un beneficio terapeutico con concentrazioni di farmaci al di fuori di questi intervalli e possono sperimentare tossicità con livelli inferiori al limite inferiore dell'intervallo di riferimento.

I medici devono monitorare attentamente i pazienti all'inizio della terapia e in caso di aggiustamenti del dosaggio. Potrebbe rivelarsi necessario raccogliere vari campioni, compresa una linea di rilevamento per determinare le concentrazioni ottimali (stabili) prevedibili per i singoli pazienti.^{9,12,26}

Confrontare i risultati delle prove con i risultati previsti sulla base di precedenti misurazioni, della linea basale del soggetto, della gamma terapeutica suggerita o dei valori previsti per il singolo paziente. Consultare i riferimenti sopra indicati utilizzandoli come guida.

LIMITAZIONI DELLA PROCEDURA

Usare solo sangue capillare intero ottenuto da prelievo al polpastrello.

Come accade con qualunque test che utilizza anticorpi murini, esiste la possibilità di interferenza da parte degli anticorpi umani antimurini (HAMA) nel campione. I campioni che contengono questi anticorpi possono potenzialmente produrre risultati di clozapina errati e incoerenti con il profilo clinico del paziente.

DATI PRESTAZIONALI SPECIFICI

Qui di seguito sono riportati i dati prestazionali tipici per la clozapina ottenuti su vari MyCare Insites e con operatori diversi. È possibile che i risultati ottenuti in altri laboratori differiscano da questi dati.

Precisione

La precisione e la ripetibilità all'interno del laboratorio sono state verificate per tutto l'intervallo di misurazione secondo la linea guida EP05-A3 del CLSI.²⁷ Sono stati analizzati il controllo del terreno MCP2 e quattro campioni di sangue intero con clozapina (Whole Blood (WB) spikes 1, 2, 3, 4). I test hanno coinvolto 5 diversi operatori e 34 MyCare Insites.

Campione	N	Media (ng/mL)	Ripetibilità	In laboratorio
			CV	CV
Controllo	80	518	7,7%	11,8%
Spike sangue intero 1	80	244	6,8%	12,6%
Spike sangue intero 2	80	407	7,3%	12,9%
Spike sangue intero 3	80	555	7,2%	10,6%
Spike sangue intero 4	80	734	10,1%	15,6%

Limite di quantificazione (LoQ) e Limite di rilevazione (LoD)

I limiti inferiori di quantificazione e di rilevazione sono stati definiti adottando le linee guida CLSI EP17-A2.²⁸

LoQ

Il LoQ è stato determinato con un obiettivo di precisione del LoQ con errore totale $\leq 35\%$ (Modello Westgard). Il LoQ di MyCare Insite Clozapine Test è di 170 ng/mL.

LoD

Il limite di determinazione (LoD) è la quantità minima di analita rilevabile in modo affidabile ($\geq 95\%$ dei risultati superiori al limite di bianco). Il LoD di MyCare Insite Clozapine Test è di 76 ng/mL.

Recupero

Il recupero della clozapina è stato rilevato in due controlli e in quattro serie di campioni di sangue intero addizionato che sono state misurate per lo studio della performance in termini di precisione EP05-A3. Il recupero percentuale è stato determinato dividendo la concentrazione misurata di ogni campione per la concentrazione attesa di clozapina. Il recupero percentuale si è attestato tra l'83 e il 104%.

Linearità

La linearità del test per la clozapina è stata verificata secondo la linea guida CLSI EP06-Ed2.²⁹ Nello studio con 11 livelli e sette replicati per ciascun livello, la massima deviazione percentuale dalla linearità osservata è stata del 15%. Il test è risultato lineare entro l'intervallo di misurazione da 170 a 1.390 ng/mL.

Specificità

Metabolismo

La clozapina è ampiamente metabolizzata nel fegato da CYP1A2 e, in misura minore, da CYP2D6 e CYP3A4. Nel sangue i metaboliti maggiori sono due: norclozapina e clozapina N-ossido, che hanno un'attività rispettivamente limitata e nulla.¹ La formulazione dell'anticorpo nel tappo del reagente è stata testata per la selettività verso i metaboliti. La specificità dei seguenti metaboliti e dei reagenti incrociati è stata testata in assenza e in presenza di clozapina a 350 e 600 ng/mL.³⁰

Metaboliti della clozapina

Composto	Testato a (ng/mL)	Scostamento/Bias
Clozapina N-ossido	250	3%
Norclozapina	2.700	1%

Reattività incrociata

È stata testata la selettività della formulazione degli anticorpi nel tappo del reagente. I seguenti composti non hanno mostrato interferenze con il MyCare Psychiatry Clozapine Assay Kit: la deviazione del test rientrava tra -15 a 8%.³⁰

Inoltre è stato testato l'etanolo a 10 mg/mL in presenza (350 e 500 ng/mL) e assenza di clozapina. Lo scostamento del test introdotto da 10 mg/mL di etanolo nel sangue intero è stato <10%.

Composto	Testato a (ng/mL)	Composto	Testato a (ng/mL)	Composto	Testato a (ng/mL)
Acetaminofene (Paracetamolo)	200.000	Acetazolamide	60.000	Acido acetilsalicilico	500.000
Albuterolo (Salbutamolo)	1.000	Alendronato sodico	1.000	Alfatocoferolo	40.000
Alprazolam	2.000	Amantadina idrocloridrato	10.000	Amikacina solfato	100.000
Amiloride HCl diidrato	500	Amisulpride	400	Amitriptilina	1.000
Amlodipina besilato	100	S (+)-amfetamina	1.000	Amoxapina	2.900
Amoxicillina	80.000	Aripiprazolo	500	Acido L-ascorbico	60.000
Asenapina	500	Atomoxetina	5.000	Atorvastatina calcio	600
Baclofene	3.000	Benzatropina	400	Betametasona	100

Composto	Testato a (ng/mL)	Composto	Testato a (ng/mL)	Composto	Testato a (ng/mL)
Biotina	300	Biperidene	100	Blonanserin	100
Brexpiprazolo	1.000	Bromperidolo	100	Budesonide	50
Bupropione	3.000	Buspirone	200	Caffeina	60.000
Carbonato di calcio	300.000	Cannabidiolo	100	Cannabinolo	100
Carbamazepina	30.000	Cariprazina	50	L-Carnosina	50.000
Cefalexina	200.000	Celecoxib	1.000	Cetirizina dicloridrato	3.500
8-cloro-teofillina	3.000	Clorpromazina HCl	2.500	Cimetidina	20.000
Ciprofloxacina	10.000	Citalopram HBr	750	Clindamicina	50.000
Clonazepam	150	Clotiapina	500	Clotrimazolo	50
Codeina	2.000	Cortisolo	300	(-)-Cotinina	2.000
Ciclosporina A	9.000	Desloratadina	600	Desvenlafaxina	400
Destrometorfano	1.000	Diazepam	6.000	Difenidramina HCl	6.000
Divalproex sodico	50.000	Acido docosaesaenoico etile estere	150.000	Donepezil	50.000
Doxiciclina HCl	35.000	Droperidolo	100	D-Serina	100.000
Duloxetina	200	Eritromicina	60.000	Escitalopram	100
Eszopiclone	200	Etanolo	10.000.000	Famotidina	600
Fenofibrato	50.000	Fentanil	600	Fluoxetina HCl	4.000
Fluticasone propionato	1	Fluvoxamina	2.000	Acido folico	15
Furosemide	60.000	Galantamina	100	Gentamicina solfato	30.000
Glibenclamide (Glyburide)	2.000	Aloperidolo	1.000	Eparina sodica sale	50 U/mL
Idroclorotiazide	6.000	Ioscina (Scopolamina HBr)	100	Ibuprofene	500.000
Iloperidone	10	Imipramina	700	Indinavir solfato	400
Lattulosio	10.000	Lamivudina	2.000	Lamotrigina	15.000
Lansoprazolo	1.000	Lisinopril diidrato	350	Carbonato di litio	250.000
Lorazepam	1.000	Lovastatina	500	Loxapina	150
Lurasidone	100	Meclizina diidrocloridrato	500	Metformina	40.000
Metotrimeprazina	200	Metilfenidato HCl	350	Metoclopramide HCl	500
Metoprololo tartrato	5.000	Metronidazolo	120.000	Midazolam	1.000
Milnacipran	10.000	Mirtazapina	300	Mometasone furoato	50
Morfina	500	Naltrexone	50	Naproxene sodico	500.000
Nateglinide	20.000	Nefazodone HCl	3.500	Acido nicotinicco	20.000
Nordazepam	5.000	Nortriptilina	1.000	Olanzapina	300
Omeprazolo	6.000	Oxazepam	5.000	Oxcarbazepina	35.000
Oxicodone	500	Paliperidone	60	Acido pantotenico	150
Paroxetina	1.000	Penicillina V	6.000	Perazina	1.000
Perlapine	150	Perfenazina	100	Fenobarbital	50.000
Fentermina	500	Fenitoina	50.000	Pimozide	20

Composto	Testato a (ng/mL)	Composto	Testato a (ng/mL)	Composto	Testato a (ng/mL)
Pipamperone dicloridrato	400	Potassio EDTA	1.000	Pravastatina sodica	150
Prednisolone	3.000	Pregabalina	5.000	Prociclidina	1.000
Prometazina	1200	R,R(-)-pseudoefedrina	10.000	S,S (+)-pseudoefedrina	10.000
Piridossina HCl	100	Quetiapine	500	Chinidina	12.000
Raloxifene	50	Ranitidina	6.000	Retinolo	4.000
Riboflavina	200	Rifampicina	65.000	Risperidone	60
Rosuvastatina calcica	50	Acido salicilico	500.000	Sarcosina	1.000
Sertindolo	50	Idrocloridrato di sertralina	600	Simvastatina	30
Benzoato di sodio	400.000	Sodio fluoruro	150	Spironolattone	600
Sulfametoxazolo	400.000	Sulpiride	50.000	Temazepam	5.000
Teofillina	40.000	Tiamina HCl	50	Topiramato	10.000
Trazodone HCl	6.000	Triamcinolone acetone	10	Triamterene	9.000
Triazolam	40	Acido valproico	500.000	Vancomicina HCl	100.000
Vareniclina	50	Venlafaxina HCl	400	Vitamina B12	50
Vitamina D2	40	Vitamina K1	50	Warfarina	10.000
Ziprasidone	200	Zolpidem emitartrato	5.000	Zonisamide	40.000
Zopiclone	100	Zuclopentixolo	250		

Sostanze interferenti

Non è stato osservato uno scostamento significativo dei campioni con i seguenti interferenti endogeni a livelli noti:

Interferente	Livello	
Fattore reumatoide	510 IU/mL	
Albumina sierica umana	6,1 g/dL	61 g/L
IgG umano	6,1 g/dL	61 g/L
Interferenza da ittero	44 mg/dL	753 µmol/L
Interferenza da lipemia	1.600 mg/dL	18,08 mmol/L
Emolisato	1.050 mg/dL	
Ematocrito	11,5 – 18,5 g/dL	35% – 55%

Comparazione delle metodiche

I risultati del MyCare Insite Clozapine Test CLZ-MCI-32.2 sono stati confrontati con la prima generazione di MyCare Insite Clozapine Test CLZ-MCI secondo la linea guida CLSI EP09c.³¹ L'analisi di regressione di Passing-Bablok è stata eseguita con 88 campioni di pazienti.

Statistica di regressione CLZ-MCI-32.2 vs. CLZ-MCI	
Curva	0,94
Intercettazione	22
Coefficiente di correlazione (R)	0,9482
N	88
Gamma di concentrazione (CLZ-MCI)	14 – 999 ng/mL

DOCUMENTAZIONE DI RIFERIMENTO

1. Novartis Pharmaceuticals Corporation. Clozaril (clozapine) prescribing information. 2015.
2. Hasegawa M, Gutierrez-Esteinou R, Way L, Meltzer HY. Relationship between clinical efficacy and clozapine concentrations in plasma in schizophrenia: effect of smoking. *J Clin Psychopharmacol.* 1993;13(6):383-390.
3. Kronig MH, Munne RA, Szymanski S, et al. Plasma clozapine levels and clinical response for treatment-refractory schizophrenic patients. *Am J Psychiatry.* 1995;152(2):179-182.
4. Miller DD, Fleming F, Holman TL, Perry PJ. Plasma clozapine concentrations as a predictor of clinical response: a follow-up study. *J Clin Psychiatry.* 1994;55 Suppl B:117-121.
5. Perry PJ, Miller DD, Arndt SV, Cadoret RJ. Clozapine and norclozapine plasma concentrations and clinical response of treatment-refractory schizophrenic patients. *Am J Psychiatry.* 1991;148(2):231-235.
6. Potkin SG, Bera R, Gulasekaram B, et al. Plasma clozapine concentrations predict clinical response in treatment-resistant schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 1994;55:133-136.
7. Spina E, Avenoso A, Facciola G, et al. Relationship between plasma concentrations of clozapine and norclozapine and therapeutic response in patients with schizophrenia resistant to conventional neuroleptics. *Psychopharmacology (Berl).* 2000; 148(1):83-89.
8. VanderZwaag C, McGee M, McEvoy JP, Freudenreich O, Wilson WH, Cooper TB. Response of patients with treatment-refractory schizophrenia to clozapine within three serum level ranges. *American Journal of Psychiatry.* 1996;153(12):1579-1584.
9. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry.* 2004;161(2 Suppl):1-56.
10. Taylor D, Barnes TE, Young A. *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry.* 13th ed. Hoboken, NJ: Wiley; 2018.
11. The American Psychiatric Association Practice Guideline For The Treatment Of Patients With Schizophrenia. 3rd ed. [ebook] Washington, DC: American Psychiatric Association Publishing., p.90. Available at: <https://psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.97808904248> [Accessed 8 September 2020]
12. Meyer JM, Stahl SM. *The Clozapine Handbook: Stahl's Handbooks.* Cambridge: Cambridge University Press; 2019.
13. Freudenreich O, McEvoy JP. Guidelines for prescribing clozapine in schizophrenia. In: Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA.: UpToDate; 2019. www.uptodate.com. Accessed February 21, 2019.
14. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull.* 2010;36(1):71-93.
15. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry.* 2018;51(1-02):9-62.
16. Schoretsanitis G, Kane JM, Correll CU, et al. Blood Levels to Optimize Antipsychotic Treatment in Clinical Practice: A Joint Consensus Statement of the American Society of Clinical Psychopharmacology and the Therapeutic Drug Monitoring Task Force of the Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie. *J Clin Psychiatry.* 2020;81(3)
17. Velligan DI, Weiden PJ, Sajatovic M, et al. Strategies for addressing adherence problems in patients with serious and persistent mental illness: recommendations from the expert consensus guidelines. *J Psychiatr Pract.* 2010;16(5):306-324.
18. 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.

19. Velligan D, Weiden PJ, Sajatovic M, et al. Assessment of Adherence Problems in Patients with Serious and Persistent Mental Illness: Recommendations from the Expert Consensus Guidelines. *Journal of Psychiatric Practice*. 2010;16(1):34-45.
20. Mennickent S, Sobarzo A, Vega M, et al. Determination of clozapine in serum of patients with schizophrenia as a measurement of medication compliance. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2010;14(1):41-46.
21. Rostami-Hodjegan A, Amin AM, Spencer EP, Lennard MS, Tucker GT, Flanagan RJ. Influence of dose, cigarette smoking, age, sex, and metabolic activity on plasma clozapine concentrations: a predictive model and nomograms to aid clozapine dose adjustment and to assess compliance in individual patients. *J Clin Psychopharmacol*. 2004;24(1):70-78.
22. National Council Medical Director Institute (2018). *Medication Matters Causes and Solutions to Medication Non-Adherence*. Washington, DC: National Council for Behavioral Health.
23. Jakobsen MI, Larsen JR, Svensson CK, et al. The significance of sampling time in therapeutic drug monitoring of clozapine. *Acta Psychiatr Scand*. 2016;6(10):12673.
24. WHO Guidelines on Drawing Blood: Best Practices in Phlebotomy. Geneva: World Health Organization; 2010. 7, Campionamento capillare. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK138654/>
25. Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). *Procedures and Devices for the Collection of Diagnostic Capillary Blood Specimens; Approved Standard Sixth Edition*. CLSI document GP42-A6. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.
26. Gaertner I, Gaertner HJ, Vonthein R, Dietz K. Therapeutic drug monitoring of clozapine in relapse prevention: a five-year prospective study. *J Clin Psychopharmacol*. 2001;21(3):305-310. CLSI
27. "Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline-Second Edition", CLSI document EP05-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute;
28. 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.
29. CLSI. *Evaluation of Linearity of Quantitative Measurement Procedures; Approved Guideline – 2nd Edition*. CLSI document EP06. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2020.
30. Saladax Biomedical, Inc. *MyCare Psychiatry Clozapine Assay Kit [package insert]* 2019
31. CLSI. *Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples*. 3rd ed. CLSI guideline EP09c. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2018.

SIMBOLI USATI

	Dispositivo diagnostico <i>in vitro</i>		Codice lotto
	Consultare le istruzioni d'uso		Produttore
	Contenuto sufficiente per <n> test		Data di scadenza
	Limiti di temperatura		Attenzione
	Codice prodotto		Rappresentante autorizzato per la Comunità europea
	Non riutilizzare		Test vicino al paziente
	Marchio CE		



Saladax Biomedical, Inc.
116 Research Dr.
Bethlehem, PA 18015 USA



Assistenza ai clienti
Telefono: +1 (610) 419-6731
Fax: +1 (484) 547-0590
E-mail: Techsupport@saladax.com
MyCareInsite.com

© 2025, Saladax Biomedical, Inc.

MyCare™ è un marchio commerciale di Saladax Biomedical, Inc. Tutti gli altri nomi di prodotto e i marchi commerciali sono di proprietà dei rispettivi produttori.