

MyCare Psychiatry Clozapine Assay Kit

ISTRUZIONI PER L'USO

Il MyCare Psychiatry Clozapine Assay Kit è destinato alla misurazione quantitativa *in vitro* della clozapina nel siero e nel plasma umano mediante analizzatori automatizzati di chimica clinica. Le misurazioni ottenute vengono utilizzate per il monitoraggio dell'aderenza del paziente alla terapia con clozapina, al fine di contribuire a garantire un trattamento appropriato.

SOMMARIO E SPIEGAZIONE DEL TEST

La clozapina, 8-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepina, è un agente antipsicotico atipico derivato tricyclico delle dibenzodiazepine, utilizzato nel trattamento della schizofrenia resistente e nella riduzione del comportamento suicidario nella schizofrenia e nel disturbo schizoaffettivo.¹

La mancata aderenza alla terapia farmacologica è un fenomeno ben noto nei pazienti con gravi patologie psichiatriche.² Sebbene l'aderenza alla terapia sia fondamentale per il successo del trattamento, è anche uno degli aspetti meno facilmente valutabili con precisione.^{3,4} La misurazione della clozapina fornisce ai clinici evidenze oggettive delle concentrazioni che possono essere correlate all'aderenza del paziente.⁵

Il saggio per la clozapina (brevetto USA 8.771.972) è un saggio omogeneo a due reagenti basato su agglutinazione di nanoparticelle, utilizzato per la rilevazione della clozapina nel siero e nel plasma umano. Si basa sulla competizione tra il farmaco e i coniugati del farmaco per il legame con anticorpi specifici anti-farmaco in legame covalente alle nanoparticelle. Il grado di aggregazione delle particelle può essere monitorato spettrofotometricamente su analizzatori di chimica clinica.

REAGENTI

MyCare Psychiatry Clozapine Assay Kit REF. CLZ-RGT	Quantità × Volume
Reagente 1 R1 Tampone di reazione contenente coniugato del farmaco, proteina e tampone.	1 × 10,0 mL
Reagente 2 R2 Reagente a nanoparticelle contenente un anticorpo monoclonale legato alle nanoparticelle in una soluzione tamponata.	1 × 5,0 mL

AVVERTENZE E PRECAUZIONI

- Per solo uso diagnostico in vitro.
- Ai fini diagnostici, i risultati devono sempre essere valutati insieme all'anamnesi del paziente, all'esame clinico e ad altri dati disponibili.
- Osservare le normali precauzioni previste per la manipolazione di tutti i reagenti di laboratorio.
- Seguire le istruzioni per la manipolazione dei reagenti. Una miscelazione non corretta dei reagenti può influenzare le prestazioni del saggio.
- Tutti i componenti del saggio di clozapina contengono meno dello 0,1% di azoturo di sodio. Evitare il contatto con la pelle e con membrane mucose. In caso di contatto, lavare le aree interessate con abbondanti quantità d'acqua. In caso di ingestione dei reagenti, o di loro contatto con gli occhi, consultare immediatamente un medico. Durante lo smaltimento di tali reagenti, risciacquare sempre con abbondanti quantità di acqua per prevenire l'accumulo di azoturo.

MANIPOLAZIONE DEI REAGENTI

I reagenti del saggio di clozapina sono pronti per l'uso.

Miscelare i reagenti (R1 e R2) invertendo delicatamente cinque volte, evitando la formazione di bolle, quindi posizzarli sull'analizzatore.

Miscelare i reagenti (R1 e R2) prima di versarli in qualsiasi supporto reagenti (secondario) specifico per l'analizzatore. Prima di posizionare i supporti reagenti (secondari) specifici per l'analizzatore sull'analizzatore, miscelare i reagenti (R1 e R2) invertendo delicatamente cinque volte, evitando la formazione di bolle.

CONSERVAZIONE E STABILITÀ

Conservare i reagenti in ambiente refrigerato a 2 - 8 °C. Non congelare.

Quando conservati e manipolati come indicato, i reagenti non ancora aperti rimarranno stabili fino alla data di scadenza riportata in etichetta. Una conservazione non corretta dei reagenti può influire sulle prestazioni del saggio.

RACCOLTA E MANIPOLAZIONE DEI CAMPIONI

È richiesto siero o plasma EDTA. Sono raccomandati per il dosaggio degli antipsicotici campioni al minimo (trough) o C_{\min} allo stato stazionario.⁵ Dopo una settimana di trattamento alla stessa dose, raccogliere i campioni prima della dose successiva.⁶

Preparare il siero o il plasma entro 3 giorni dalla raccolta del sangue. I campioni di sangue, siero e plasma possono essere conservati a temperatura ambiente o a 2–8 °C. Conservare il siero e il plasma fino a 7 giorni prima della misurazione. Congelare (≤ -20 °C) per una conservazione più prolungata. Assicurarsi che il campione di plasma sia scongelato e accuratamente miscelato prima della misurazione. Evitare congelamenti e scongelamenti ripetuti dei campioni.

PROCEDURA

Materiali forniti:

REF CLZ-RGT – MyCare Psychiatry Clozapine Assay Kit

Materiali necessari – Forniti separatamente:

REF MCP2-CAL – MyCare Psychiatry Calibrator Kit 2

REF MCP2-CON – MyCare Psychiatry Control Kit 2

Strumenti

I reagenti possono dover essere trasferiti in contenitori dei reagenti specifici per l'analizzatore.

Le prestazioni delle applicazioni non convalidate da Saladax Biomedical, Inc. non sono garantite e devono essere definite dall'utilizzatore.

Saggio

Per eseguire il saggio, consultare la scheda applicativa specifica dello strumento e il relativo manuale operativo dell'analizzatore.

Calibrazione

Eseguire una calibrazione completa utilizzando i sei calibratori del Calibrator Kit 2. Verificare la calibrazione testando i controlli basso, medio e alto del Control Kit 2.

Frequenza di calibrazione – Si raccomanda di eseguire una calibrazione:

- dopo la sostituzione di un lotto (kit) di reagenti;
- dopo l'esecuzione di interventi di manutenzione straordinaria dello strumento;
- quando necessario, dopo le procedure di controllo di qualità.

Controllo qualità (QC)

Ogni laboratorio deve stabilire proprie procedure di controllo qualità per il kit per il saggio della clozapina. 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. Le buone prassi di laboratorio suggeriscono di eseguire il controllo qualità su almeno due concentrazioni ogni giorno in cui vengono analizzati campioni di pazienti e ogni volta che viene eseguita una calibrazione. Assicurarsi che i risultati del controllo qualità soddisfino i criteri di accettazione prima di refertare i risultati dei pazienti.

RISULTATI

Il risultato di concentrazione viene calcolato automaticamente dall'analizzatore sulla base della curva di calibrazione non lineare. I risultati del rapporto sono espressi in ng/mL o in nmol/L. Il fattore di conversione per la clozapina da ng/mL è: $3,06 \times \text{ng/mL} = 1 \text{ nmol/L}$.

LIMITAZIONI DELLA PROCEDURA

Il saggio di clozapina è stato convalidato per il siero e il plasma. Non utilizzare provette di separazione per siero o plasma.

Come per qualsiasi dosaggio che utilizza anticorpi murini, esiste la possibilità di interferenze da parte degli anticorpi umani antimurini (HAMA) nel campione. I campioni contenenti tali anticorpi possono potenzialmente generare risultati errati della clozapina, non coerenti con il quadro clinico del paziente.

VALORI ATTESI

L'intervallo terapeutico della clozapina nel siero e nel plasma non è completamente definito. È stato proposto un intervallo terapeutico compreso tra 350 e 600 ng/mL⁵. Per i pazienti aderenti alla terapia, le concentrazioni misurate allo stato stazionario sono attese nell'intervallo di misura del saggio. Il monitoraggio terapeutico dei farmaci (TDM) della clozapina è raccomandato a causa dell'elevata variabilità interindividuale, della risposta imprevedibile e dell'importanza dell'aderenza per il successo della terapia.⁵ La complessità del quadro clinico, le differenze individuali nella sensibilità e i farmaci concomitanti possono contribuire a differenti requisiti per livelli ematici ottimali di clozapina. Gli utilizzatori devono valutare la trasferibilità dei valori attesi alla propria popolazione di pazienti e, se necessario, definire il proprio intervallo di riferimento. Ai fini diagnostici, i risultati del test devono sempre essere valutati insieme all'anamnesi del paziente, agli esami clinici e ad altri dati disponibili. I clinici devono monitorare attentamente i pazienti durante l'inizio della terapia e in caso di aggiustamenti del dosaggio. Può essere necessario ottenere campioni multipli per determinare la variabilità attesa delle concentrazioni ottimali (allo stato stazionario) nei singoli pazienti.

DATI PRESTAZIONALI SPECIFICI

I dati prestazionali tipici del saggio per la clozapina ottenuti su Beckman Coulter AU480 sono riportati di seguito. 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 lungo l'intero intervallo di misura secondo la linea guida CLSI EP05-A3.⁷ Sono stati testati tre controlli del Control Kit 2 e quattro pool di campioni clinici (Clinical 1, 2, 3, 4).

Campione	N	Media (ng/mL)	Ripetibilità	In laboratorio
			CV	CV
Controllo 1	80	156	3,6%	5,7%
Controllo 2	80	474	2,4%	4,8%
Controllo 3	80	945	2,9%	5,2%
Clinico 1	80	148	3,6%	6,6%
Clinico 2	80	338	2,2%	4,2%
Clinico 3	80	577	2,6%	4,3%
Clinico 4	80	926	3,6%	5,1%

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

I limiti inferiori di quantificazione e di rilevazione sono stati stabiliti secondo la linea guida CLSI EP17-A2.⁸

LoQ

Il LoQ è stato determinato con un obiettivo di accuratezza al LoQ di $\leq 35\%$ di errore totale (modello di Westgard). Il LoQ del saggio di clozapina è di 68 ng/mL.

LoD

Il LoD è la più bassa quantità di analita che può essere rilevata in modo affidabile ($\geq 95\%$ dei risultati superiori al limite del bianco). Il LoD del saggio di clozapina è di 39 ng/mL.

Refertazione dei risultati

Ogni laboratorio deve stabilire i criteri di refertazione delle concentrazioni di clozapina. La seguente raccomandazione della CLSI EP17-A2 può essere appropriata:⁸

- Risultato \leq LoB – refertare “non rilevato; concentrazione $<$ LoD”.
- LoB $<$ Risultato $<$ LoQ – refertare “analita rilevato; concentrazione $<$ LoQ”.
- Risultato \geq LoQ – refertare il risultato così come misurato.

Intervallo di misura

L'intervallo di misura del saggio per la clozapina è 68–1.500 ng/mL.

Specificità

Metabolismo

La clozapina è ampiamente metabolizzata a livello epatico dal CYP1A2 e, in misura minore, dal CYP2D6 e dal CYP3A4. Nel sangue sono presenti due principali metaboliti: la norclozapina e la clozapina N-ossido, che presentano rispettivamente attività limitata e assente.¹

La specificità per i seguenti metaboliti è stata valutata in assenza e in presenza di clozapina a 350 e 600 ng/mL.

Composto	Testato a (ng/mL)	% scostamento
Clozapina N-ossido	250	2%
8-idrossi-8-deschloro-clozapina	100	9%
Norclozapina	800	2%

Sostanze interferenti

La valutazione delle sostanze interferenti è stata condotta secondo le linee guida CLSI per le interferenze.⁹⁻¹¹ Non è stato osservato alcuno scostamento significativo del saggio nei campioni contenenti i seguenti interferenti endogeni ai livelli indicati:

Interferente	Livello	
Fattore reumatoide	508 IU/mL	
Albumina sierica umana	10.9 g/dL	109 g/L
Immunoglobulina G umana	12,5 g/dL	125 g/L
Interferenza da ittero	18,18 mg/dL	310,88 µmol/L
Interferenza lipemica	2586 mg/dL	29 mmol/L
Emolizzato	1.050 mg/dL	

Reattività crociata

La specificità per le seguenti sostanze a reattività crociata è stata valutata in assenza e in presenza di clozapina a 350 e 600 ng/mL.

La reattività crociata è stata valutata secondo le linee guida CLSI per le interferenze.⁹⁻¹¹ I seguenti composti hanno mostrato interferenze non clinicamente rilevanti (cioè uno scostamento inferiore al 10% nel saggio della clozapina).

Composto	Testato a (ng/mL)	Composto	Testato a (ng/mL)	Composto	Testato a (ng/mL)	Composto	Testato a (ng/mL)
Paracetamolo	200.000	Acetazolamide	60.000	Carbamazepina	45.000	Cariprazina	50
Acido acetilsalicilico	500.000	Salbutamolo	1.000	L-carnosina	100.000	Cefalexina	200.000
Alendronato sodico	1.000	α-tocoferolo	130.000	Celecoxib	8.800	Cetirizina dicloridrato	4.400
Alprazolam	2.000	Amantadina cloridrato	10.000	8-cloroteofillina	3.000	Clorpromazina cloridrato	3.300
Amikacina solfato	144.000	Amiloride cloridrato diidrato	500	Cimetidina	30.000	Ciprofloxacina	12.000
Amisulpride	1.200	Amitriptilina	1.000	Citalopram bromidrato	5.500	Clindamicina	51.000
Amlodipina besilato	100	S(+)-anfetamina	1.000	Clonazepam	300	Clotiapina	500
Amoxapina	2.900	Amoxicillina	80.000	Clotrimazolo	50	Codeina	2.000
Aripiprazolo	1.400	Acido L-ascorbico	60.000	Cortisolo	300	(-)-Cotina	2.000
Asenapina	500	Atomoxetina	7.900	Ciclosporina A	9.000	Desloratadina	600
Atorvastatina calcio	800	Baclofene	3.000	Desvenlafaxina	800	Destrometorfano	1.000
Benzotropina	600	Betametasona	400	Diazepam	30.000	Difenidramina cloridrato	6.000
Biotina	3.600	Biperidene	300	Divalproex sodico	400.000	Estere etilico dell'acido docosaesaenoico	150.000
Blonanserina	100	Brexpirazolo	1.000	Donepezil	50.000	Doxiciclina cloridrato	35.000
Bromperidolo	100	Budesonide	50	Droperidolo	200	D-serina	100.000
Bupropione	3.000	Buspirone	200	Duloxetina	200	Eritromicina	138.000
Caffeina	108.000	Carbonato di calcio	315.000	Escitalopram	200	Estradiolo	10
Cannabidiolo	100	Cannabinolo	100	Eszopiclone	300	Etanolo	10.000.000

Composto	Testato a (ng/mL)	Composto	Testato a (ng/mL)	Composto	Testato a (ng/mL)	Composto	Testato a (ng/mL)
Famotidina	2.500	Fenofibrato	50.000	Penicillina V	42.000	Perazina	1.400
Fentanil	600	Fluoxetina cloridrato	4.000	Perlapina	150	Perfenazina	100
Fluticasone propionato	50	Fluvoxamina	2.000	Fenobarbital	690.000	Fentemina	500
Acido folico	15	Furosemide	60.000	Fenitoina	60.000	Pimozide	100
Galantamina	200	Gentamicina solfato	30.000	Pipamperone dicloridrato	1.200	Potassio EDTA	1.000
Glibenclamide	2.000	Aloperidolo	1.000	Pravastatina sodica	300	Prednisolone	3.000
Eparina sodica	50 U/mL	Idroclorotiazide	6.000	Pregabalin	22.500	Proclidina	1.900
Iosina (scopolamina bromidrato)	100	Iperforina (Iperico / Erba di San Giovanni)	200	Prometazina	1.200	(1R,2R)-(-)-pseudoefedrina	10.000
Ipericina (Iperico / Erba di San Giovanni)	100	Ibuprofene	500.000	(1S,2S)-(+)-pseudoefedrina	10.000	Piridossina cloridrato	100
Iloperidone	100	Imipramina	700	Chetiapina	2.800	Chinidina	15.000
Indinavir solfato	400	Lattulosio	10.000	Raloxifene	50	Ranitidina	10.500
Lamivudina	10.500	Lamotrigina	42.000	Retinolo	4.000	Riboflavina	200
Lansoprazolo	9.400	Levonorgestrel	100	Rifampicina	65.000	Risperidone	200
Lisinopril diidrato	350	Carbonato di litio	250.000	Rosuvastatina calcio	200	Acido salicilico	500.000
Lorazepam	1.000	Lovastatina	500	Sarcosina	1.500	Sertindolo	300
Loxapina	300	Lurasidone	400	Sertralina cloridrato	1.000	Simvastatina	1.700
Meclizina dicloridrato	500	Metformina	40.000	Benzoato di sodio	400.000	Fluoruro di sodio	900
Metotrimetoprima	600	Metilfenidato cloridrato	350	Spirolattone	600	Sulfametossazolo	400.000
Metoclopramide cloridrato	500	Metoprololo tartrato	5.000	Sulpiride	50.000	Temazepam	5.000
Metronidazolo	123.000	Midazolam	3.800	Terbinafina	9.000	Teofillina	60.000
Milnacipran	10.000	Mirtazapina	900	Tiamina cloridrato	500	Topiramato	75.000
Mometasone furoato	50	Morfina	7.800	Trazodone cloridrato	14.700	Triamcinolone acetoneide	300
Naltrexone	200	Naproxene sodico	500.000	Triamterene	9.000	Triazolam	40
Nateglinide	30.000	Nefazodone cloridrato	6.000	Acido valproico	500.000	Vancomicina cloridrato	120.000
Nicotina	1.000	Acido nicotinico	27.900	Vareniclina	50	Venlafaxina cloridrato	700
Nordazepam	5.000	Nortriptilina	1.200	Vitamina B12	50	Vitamina D2	200
Olanzapina	400	Omeprazolo	8.400	Vitamina K1	50	Warfarin	75.000
Oxazepam	5.000	Oxcarbazepina	105.000	Ziprasidone	600	Zolpidem emitartrato	5.000
Oxicodone	500	Paliperidone	60	Zonisamide	120.000	Zopiclone	200
Acido pantotenico	1.800	Paroxetina	1.200	Zuclopentixolo	300		

Recupero

Nei 3 controlli è stato rilevato il recupero della clozapina e due pool di campioni clinici misurati per lo studio delle performance di precisione EP05-A3. La percentuale di recupero è stata determinata dividendo la concentrazione media misurata di ciascun campione per la concentrazione attesa di clozapina. La percentuale di recupero variava dal 97% al 116%.

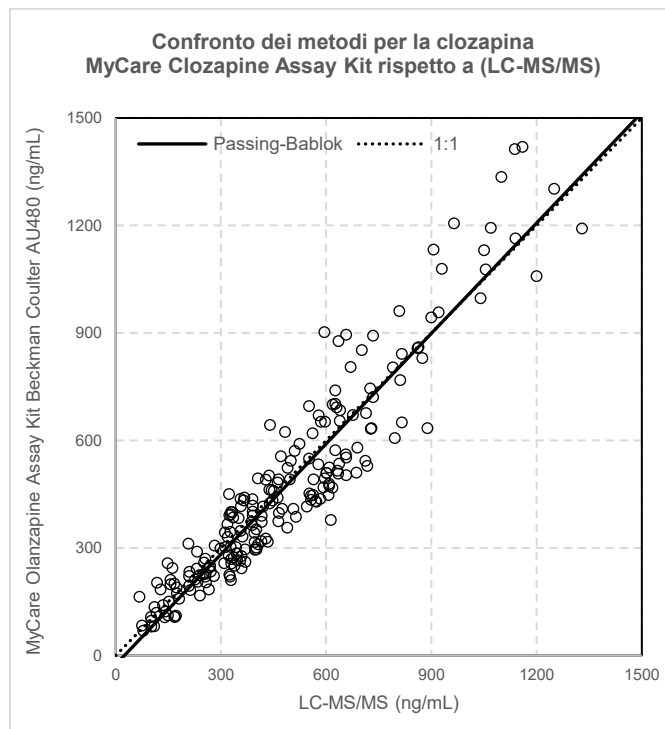
Linearità

La linearità del saggio della clozapina è stata verificata secondo la linea guida CLSI EP6-A.¹² Sono stati preparati undici campioni di linearità, comprendenti l'intero intervallo di misurazione, in siero umano addizionato con clozapina. La deviazione dalla linearità (n=5) è stata $\leq 10\%$. Il saggio è risultato lineare nell'intervallo di misurazione da 68 a 1.500 ng/mL.

Confronto dei metodi

I risultati del saggio della clozapina sono stati confrontati con un metodo LC-MS/MS validato secondo la linea guida CLSI EP09-A3.¹³ È stata eseguita un'analisi di regressione di Passing-Bablok su 213 campioni di pazienti.














Statistiche di regressione Clozapine Assay Kit rispetto a (LC-MS/MS)	
Pendenza	1.027
Valore dell'intercetta	-25,5
Coefficiente di correlazione (R)	0,9397
N	213
Intervallo di concentrazione (LC-MS/MS)	68 - 1330



Documentazione di riferimento

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: Updated 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. Documento CLSI EP05-A3. Wayne, PA: Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute;
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.

SIMBOLI USATI

	Dispositivo diagnostico <i>in vitro</i>		Consultare le istruzioni d'uso
	Codice prodotto		Data di scadenza
	Codice lotto		Limiti di temperatura
	Produttore	Rx only	Solo su prescrizione medica
 	Reagente 1 Reagente 2	 (N) x	Invertire delicatamente i reagenti (R1 e R2) N volte prima dell'uso.
	Marchio CE		Rappresentante autorizzato per la Comunità europea
	Rappresentante autorizzato per la Svizzera		



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

EMERGO EUROPE
Westervoortsedijk 60
6827 AT Arnhem
Paesi Bassi

CH REP
Casus Switzerland GmbH
Hinterbergstrasse 49
6312 Steinhausen
Switzerland

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

© 2026 Saladax Biomedical, Inc.

MyCare™ è un marchio commerciale di Saladax Biomedical, Inc. Tutti gli altri nomi di prodotto e marchi appartengono ai rispettivi proprietari.