

# MyCare Psychiatry Total Risperidone Assay Kit

## ISTRUZIONI PER L'USO

Il MyCare Psychiatry Total Risperidone Assay Kit è destinato alla misurazione quantitativa *in vitro* del risperidone e del paliperidone (9-idrossirisperidone) nel siero umano, utilizzando analizzatori automatici di chimica clinica. Le misurazioni ottenute vengono utilizzate per monitorare l'osservanza della terapia con risperidone o paliperidone da parte del paziente e per aiutare ad assicurare un trattamento appropriato.

## SOMMARIO E SPIEGAZIONE DEL TEST

Il risperidone (3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisossazol-3-il)-1-piperidinil]etil]-6,7,8,9-tetraidro-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-one) è un derivato benzisossazolico, un agente antipsicotico atipico utilizzato nel trattamento della schizofrenia, degli episodi maniacali acuti o misti associati al disturbo bipolare di tipo 1 e dell'irritabilità associata al disturbo autistico.<sup>1,2</sup>

Il paliperidone (3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzossazol-3-il)piperidin-1-il]etil]-9-idrossi-2-metil-6,7,8,9-tetraidropirido[1,2-a]pirimidin-4-one) è un derivato benzisossazolico, un agente antipsicotico atipico utilizzato nel trattamento della schizofrenia e del disturbo schizoaffettivo.<sup>3,4</sup>

Il principale metabolita del risperidone, il paliperidone, è anch'esso farmacologicamente attivo. L'effetto terapeutico del risperidone è dovuto all'esposizione totale sia al risperidone sia al suo metabolita attivo, vale a dire il risperidone totale.<sup>5</sup> Il saggio del risperidone totale misura il risperidone attivo totale nel siero del paziente: risperidone più paliperidone. La mancata aderenza alla terapia farmacologica è un fenomeno ben noto nei pazienti con gravi patologie psichiatriche.<sup>6</sup> Sebbene l'aderenza alla terapia sia fondamentale per il successo del trattamento, è anche uno degli aspetti meno accuratamente valutati dai clinici.<sup>7,8</sup> La misurazione del risperidone e del paliperidone fornisce ai clinici evidenze oggettive delle concentrazioni che possono essere correlate all'aderenza del paziente.<sup>9</sup>

Il saggio del risperidone totale (brevetto USA 8.088.594) è un saggio omogeneo a due reagenti basato sull'agglutinazione di nanoparticelle, utilizzato per la rilevazione di risperidone e paliperidone nel siero 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 Total Risperidone Assay Kit <b>REF</b> RSP-RGT	Quantità × Volume
Reagente 1 <b>R1</b> Tampone di reazione contenente coniugato del farmaco, proteina e tampone.	1 x 10,0mL
Reagente 2 <b>R2</b> Reagente a nanoparticelle contenente un anticorpo monoclonale legato alle nanoparticelle in una soluzione tamponata.	1 x 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 risperidone totale 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 del risperidone totale sono pronti all'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.

Se conservati e manipolati secondo le istruzioni, i reagenti non aperti sono stabili fino alla data di scadenza. Una conservazione non corretta dei reagenti può influire sulle prestazioni del saggio.

## RACCOLTA E MANIPOLAZIONE DEI CAMPIONI

È necessario del siero. Per gli antipsicotici sono raccomandati campioni al livello di valle (trough) o  $C_{min}$  allo stato stazionario.<sup>9,10</sup> Dopo una settimana di trattamento alla stessa dose, i campioni devono essere raccolti 20–24 ore (somministrazione giornaliera) oppure 9–12 ore (somministrazione due volte al giorno) dopo l'ultima dose.<sup>11,12</sup> Per le formulazioni iniettabili a lunga durata d'azione, il campione deve essere raccolto prima della dose successiva.<sup>13</sup>

Preparare il siero entro 3 giorni dalla raccolta del sangue. I campioni di sangue e di siero possono essere conservati a temperatura ambiente, oppure a una temperatura di 2-8 °C. Il siero potrà essere conservato per 7 giorni prima della misurazione. Congelare ( $\leq -20$  °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** RSP-RGT – MyCare Psychiatry Total Risperidone 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 di Control Kit 2.

**Frequenza di calibrazione** – Si raccomanda di eseguire una calibrazione:

- dopo la sostituzione di un lotto di 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 definire le proprie procedure di controllo qualità per il saggio di risperidone totale. 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 il risperidone da ng/mL è  $2,44 \times \text{ng/mL} = 1 \text{ nmol/L}$ . Il fattore di conversione per il paliperidone da ng/mL è  $2,35 \times \text{ng/mL} = 1 \text{ nmol/L}$ .

## LIMITAZIONI DELLA PROCEDURA

Il saggio totale di risperidone è stato convalidato per il siero. Non usare provette di separazione del siero.

Come per qualsiasi dosaggio che utilizza anticorpi murini, esiste la possibilità di interferenze da parte degli anticorpi umani antimurini (HAMA) nel campione. I campioni che contengono questi anticorpi possono potenzialmente produrre risultati di risperidone errati, incoerenti con il profilo clinico del paziente.

Il bromperidolo, testato a 100 ng/mL, ha mostrato uno scostamento del saggio  $\geq 38\%$ . Il droperidolo, testato a 200 ng/mL, ha mostrato uno scostamento del saggio  $\geq 63\%$ . L'aloperidolo, testato a 50 ng/mL, ha mostrato uno scostamento del saggio  $\geq 17\%$ . Il sertindolo, testato a 300 ng/mL, ha mostrato uno scostamento del saggio  $\geq 17\%$ . Livelli elevati di risperidone possono essere osservati nei pazienti trattati con bromperidolo, droperidolo, aloperidolo o sertindolo. Livelli elevati di paliperidone possono essere osservati nei pazienti trattati con bromperidolo, droperidolo, aloperidolo o sertindolo.

Il paliperidone è il metabolita attivo del risperidone. Per i pazienti a cui sono stati somministrati paliperidone e risperidone, il paliperidone sarà quantificato come risperidone totale.

## VALORI ATTESI

L'intervallo terapeutico per il risperidone totale o il paliperidone nel siero non è completamente definito. Per risperidone e paliperidone è stato proposto un intervallo terapeutico da 20 a 60 ng/mL.<sup>9</sup> Le concentrazioni misurate nei pazienti aderenti alla terapia allo stato stazionario sono attese nell'intervallo di misura del saggio.<sup>14</sup> Il monitoraggio terapeutico del risperidone totale o del paliperidone è raccomandato a causa dell'elevata variabilità interindividuale, della risposta imprevedibile e dell'importanza dell'aderenza per il successo della terapia.<sup>9</sup> La complessità del quadro clinico, le differenze individuali di sensibilità e le terapie concomitanti possono contribuire a differenti esigenze per livelli ematici ottimali di risperidone totale e paliperidone. Gli utilizzatori devono valutare la trasferibilità dei valori attesi alla propria popolazione di pazienti e, se necessario, definire il proprio intervallo di riferimento. Per scopi diagnostici, i risultati del test dovrebbero sempre essere valutati congiuntamente all'anamnesi del paziente, agli esami clinici e ad altri accertamenti. 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

Qui di seguito vengono riportati i dati prestazionali tipici del saggio di risperidone totale ottenuti su un analizzatore Beckman Coulter AU480. È possibile che i risultati ottenuti in altri laboratori differiscano da questi dati.

### **Precisione**

La precisione intra-laboratorio e la ripetibilità sono state verificate sull'intero intervallo di misurazione secondo la linea guida CLSI EP5-A3.<sup>15</sup> Sono stati analizzati tre controlli del kit di controllo, tre pool di siero fortificato con risperidone (Siero 1, 2, 3) e due pool di campioni clinici (Clinico 1, 2).

Campione	N	Media (ng/mL)	Ripetibilità	Intralaboratorio
			CV	CV
Controllo 1	80	36	2,8%	3,7%
Controllo 2	80	65	2,1%	2,8%
Controllo 3	80	99	2,5%	3,3%
Siero 1	80	21	3,3%	5,0%
Siero 2	80	59	2,4%	4,2%
Siero 3	80	78	3,3%	6,0%
Clinico 1	80	22	3,0%	4,2%
Clinico 2	80	58	3,1%	3,8%

### **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.<sup>16</sup>

#### **LoQ**

Il LoQ è stato determinato con un obiettivo di accuratezza al LoQ di  $\leq 35\%$  di errore totale (modello di Westgard). Il limite di quantificazione (LoQ) del saggio del risperidone totale è 16 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 limite di rilevabilità (LoD) del saggio del risperidone totale è 7 ng/mL.

#### **Refertazione dei risultati**

Ogni laboratorio deve stabilire i criteri di refertazione per le concentrazioni di risperidone totale. La seguente raccomandazione tratta da CLSI EP17-A2 può essere appropriata:<sup>16</sup>

Risultato < LoD – refertare “non rilevato; concentrazione < LoD”

LoD  $\leq$  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 del risperidone totale è 16–120 ng/mL.

## Specificità

### Metabolismo

Il risperidone è ampiamente metabolizzato a livello epatico dal CYP2D6 e, in misura minore, dal CYP3A4.<sup>1</sup> La biotrasformazione mediata dal CYP2D6 produce il principale metabolita ( $\pm$ ) 9-idrossirisperidone (paliperidone), i cui enantiomeri sono entrambi altrettanto attivi quanto il farmaco progenitore. L'effetto terapeutico del risperidone è dovuto all'esposizione totale al risperidone e al metabolita attivo.

Nel siero sono presenti due metaboliti minori del risperidone. Il 7-idrossirisperidone è presente in concentrazioni pari all'1–5% del farmaco progenitore.<sup>17</sup> Il metabolita minore N-desalchil-risperidone è stato riportato in concentrazioni pari al 10–13% del farmaco progenitore.<sup>17</sup>

Il paliperidone non è sottoposto a un metabolismo esteso.<sup>18</sup> Non sono stati rilevati metaboliti nel plasma e il paliperidone rappresenta il 97% dell'area sotto la curva a 24 ore.<sup>19</sup>

La specificità per i seguenti metaboliti è stata valutata in assenza e in presenza di risperidone e paliperidone a concentrazioni di 20, 60 e 120 ng/mL.

Composto	Testato a (ng/mL)	Reattività crociata
7-idrossi-risperidone	10	< 60%
N-desalchil risperidone	20	< 5%

### Sostanze interferenti

La valutazione delle sostanze interferenti è stata condotta secondo le linee guida CLSI per le interferenze.<sup>20-22</sup> Non è stato osservato alcuno scostamento significativo del saggio nei campioni contenenti i seguenti interferenti endogeni ai livelli indicati:

Interferente	Livello	
Fattore reumatoide	420 IU/mL	
Albumina sierica umana	10,8 g/dL	108 g/L
Immunoglobulina G umana	12,0 g/dL	120 g/L
Interferenza da ittero	27,85 mg/dL	476 $\mu$ mol/L
Interferenza lipemica	1.297 mg/dL	15 mmol/L
Emolizzato	1.050 mg/dL	

### Reattività crociata

La specificità per i seguenti reattanti crociati è stata valutata in assenza e in presenza di risperidone e paliperidone a concentrazioni di 20, 60 e 120 ng/mL.

La reattività crociata è stata valutata secondo le linee guida CLSI sulle interferenze.<sup>20-22</sup> I seguenti composti non hanno interferito con il saggio del risperidone totale: la reattività crociata è stata  $\leq$  5% oppure lo scostamento del saggio è stato  $\leq$  15%.

Composto	Testato a (ng/mL)	Composto	Testato a (ng/mL)
Paracetamolo	200.000	Acetazolamide	60.000
Acido acetilsalicilico	500.000	Salbutamolo	1.000
Alendronato sodico	1.000	$\alpha$ -tocoferolo	130.000
Alprazolam	2.000	Amantadina cloridrato	10.000
Amikacina solfato	144.000	Amiloride cloridrato diidrato	500
Amisulpride	1.200	Amitriptilina	1.000
Amlodipina besilato	100	Amoxapina	2.900
Amoxicillina	80.000	S(+)-anfetamina	1.000
Aripiprazolo	1.400	Acido L-ascorbico	60.000
Asenapina	500	Atomoxetina	7.900
Atorvastatina calcio	800	Baclofene	3.000
Benzatropina	600	Betametasona	400
Biotina	3.600	Biperidene	300
Blonanserin	100	Brexpiprazolo	1.000

Composto	Testato a (ng/mL)	Composto	Testato a (ng/mL)
Budesonide	50	Bupropione	3.000
Buspirone	200	Caffeina	108.000
Carbonato di calcio	315.000	Cannabidiolo	100
Cannabinolo	100	Carbamazepina	45.000
Cariprazina	50	L-carnosina	100.000
Cefalexina	200.000	Celecoxib	8.800
Cetirizina dicloridrato	4.400	8-cloroteofillina	3.000
Clorpromazina cloridrato	3.300	Cimetidina	30.000
Ciprofloxacina	12.000	Citalopram bromidrato	5.500
Clindamicina	51.000	Clonazepam	300
Clotrimazolo	50	Clozapina	1.800
Codeina	2.000	Cortisolo	300
(-)-Cotina	2.000	Ciclosporina A	9.000
Desloratadina	600	Desvenlafaxina	800

Composto	Testato a (ng/mL)	Composto	Testato a (ng/mL)
Destrometorfano	1.000	Diazepam	30.000
Difenidramina cloridrato	6.000	Divalproex sodico	400.000
Estere etilico dell'acido docosaesaenoico	150.000	Donepezil	50.000
Doxiciclina cloridrato	35.000	Duloxetina	200
Eritromicina	138.000	Escitalopram	200
Estradiolo	10	Eszopiclone	300
Etanolo	10.000.000	Famotidina	2.500
Fenofibrato	50.000	Fentanil	600
Fluoxetina cloridrato	4.000	Fluticasone propionato	50
Fluvoxamina	2.000	Acido folico	15
Furosemide	60.000	Galantamina	200
Gentamicina solfato	30.000	Glibenclamide	2.000
Eparina sodica	50 U/mL	Idroclorotiazide	6.000
Iosina (scopolamina bromidrato)	100	Iperforina (Iperico / Erba di San Giovanni)	200
Ipericina (Iperico / Erba di San Giovanni)	100	Ibuprofene	500.000
Iloperidone	30	Imipramina	700
Indinavir solfato	400	Lattulosio	10.000
Lamivudina	10.500	Lamotrigina	42.000
Lansoprazolo	9.400	Levonorgestrel	100
Lisinopril diidrato	350	Carbonato di litio	250.000
Lorazepam	1.000	Lovastatina	500
Loxapina	300	Lurasidone	400
Meclizina dicloridrato	500	Metformina	40.000
Metotrimepazina	600	Metilfenidato cloridrato	350
Metoclopramide cloridrato	500	Metoprololo tartrato	5.000
Metronidazolo	123.000	Midazolam	3.800
Milnacipran	10.000	Mirtazapina	900
Mometasone furoato	50	Morfina	7.800
Naltrexone	200	Naproxene sodico	500.000
Nateglinide	30.000	Nefazodone cloridrato	6.000
Nicotina	1.000	Acido nicotinicco	27.900

Composto	Testato a (ng/mL)	Composto	Testato a (ng/mL)
Nordazepam	5.000	Nortriptilina	1.200
Olanzapina	400	Omeprazolo	8.400
Oxazepam	5.000	Oxcarbapentina	105.000
Oxicodone	500	Acido pantotenico	1.800
Paroxetina	1.200	Penicillina V	42.000
Perazina	1.400	Perfenazina	100
Fenobarbital	690.000	Fentermina	500
Fenitoina	60.000	Pimozide	100
Pipamperone dicloridrato	1.200	Potassio EDTA	1.000
Pravastatina sodica	300	Prednisolone	3.000
Pregabalin	22.500	Prociclidina	1.900
Prometazina	1.200	R,R (-)-pseudoefedrina	10.000
S,S (+)-pseudoefedrina	10.000	Piridossina cloridrato	100
Quetiapina	2.800	Chinidina	15.000
Raloxifene	50	Ranitidina	10.500
Retinolo	4.000	Riboflavina	200
Rifampicina	65.000	Rosuvastatina calcio	200
Acido salicilico	500.000	Sarcosina	1.500
D-serina	100.000	Sertralina cloridrato	1.000
Simvastatina	1.700	Benzoato di sodio	400.000
Fluoruro di sodio	900	Spironolattone	600
Sulfametoxazolo	400.000	Sulpiride	50.000
Temazepam	5.000	Terbinafina	9.000
Teofillina	60.000	Tiamina cloridrato	500
Topiramato	75.000	Trazodone cloridrato	14.700
Triamcinolone acetoneide	300	Triamterene	9.000
Triazolam	40	Acido valproico	500.000
Vancomicina cloridrato	120.000	Vareniclina	50
Venlafaxina cloridrato	700	Vitamina B12	50
Vitamina D2	200	Vitamina K1	50
Warfarin	75.000	Ziprasidone	600
Zolpidem emitartrato	5.000	Zonisamide	12.000
Zopiclone	200	Zuclopentixolo	300

## Recupero

I pazienti sottoposti a terapia con risperidone presentano nel siero sia il risperidone (RSP) che il metabolita attivo paliperidone (PAL). Pertanto, per valutare il recupero del saggio del risperidone totale, il risperidone e il metabolita attivo paliperidone sono stati aggiunti insieme a quattro sieri normali individuali privi di risperidone. La percentuale di recupero è stata determinata dividendo la concentrazione osservata di ciascun campione per la concentrazione attesa di risperidone e paliperidone aggiunti.

Percentuale media di recupero

ng/mL teorici	Rapporto RSP:PAL	Percentuale di recupero	Rapporto RSP:PAL	Percentuale di recupero
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

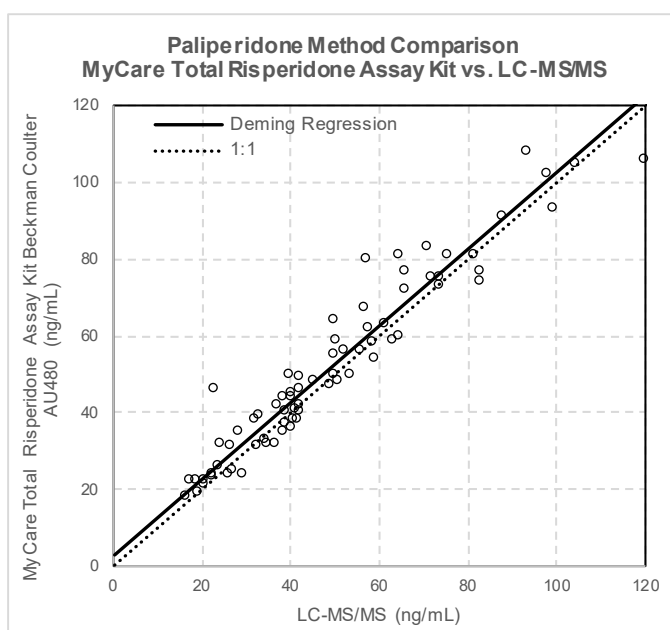
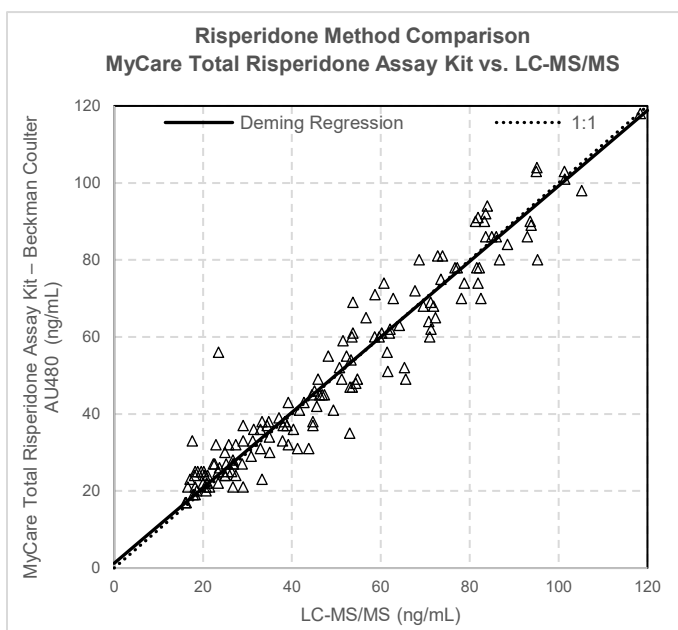
## Linearità

La linearità del saggio del risperidone totale è stata verificata secondo la linea guida CLSI EP6-A.<sup>23</sup> Sono stati preparati undici campioni di linearità, comprendenti l'intero intervallo di misurazione, in siero umano fortificato con risperidone e undici campioni di linearità, comprendenti l'intero intervallo di misurazione, in siero umano fortificato con paliperidone. La deviazione dalla linearità (n=5) per undici campioni con risperidone o paliperidone è stata di  $\leq 6\%$ . Il saggio è risultato lineare nell'intervallo di misurazione 16 – 120 ng/mL.

## Confronto dei metodi

I risultati del saggio del risperidone totale sono stati confrontati con un metodo LC-MS/MS validato, utilizzando campioni di pazienti in terapia con risperidone o paliperidone secondo la linea guida CLSI EP09-A3.<sup>24</sup> È stata eseguita un'analisi di regressione di Deming su 146 campioni di pazienti in terapia con risperidone e 119 campioni di pazienti in terapia con paliperidone. Vengono qui riportati i risultati di un solo lotto.




Statistiche di regressione di Deming Saggio del risperidone totale rispetto a LC-MS/MS		
Statistiche	Campioni di risperidone	Campioni di paliperidone
Pendenza	0,98	1,00
Valore dell'intercetta	1	3
Coefficiente di correlazione (R)	0,96	0,94
N	146	119
Intervallo di concentrazione (LC-MS/MS)	16-118 ng/mL	16-120 ng/mL



## Documentazione di riferimento

- Janssen Pharmaceuticals, Inc. Risperdal® (risperidone) – informazioni prescrittive 2017.
- Janssen Pharmaceuticals, Inc. Risperdal Consta® (risperidone) – informazioni prescrittive della formulazione iniettabile a lunga durata d'azione 2017.
- Janssen Pharmaceuticals, Inc. Invega® (paliperidone) – informazioni prescrittive 2017.
- Janssen Pharmaceuticals, Inc. Invega Sustenna® (paliperidone palmitato) – sospensione iniettabile a rilascio prolungato – informazioni prescrittive 2017.
- Seto K, Dumontet J, Ensom MH. Risperidone in schizofrenia: is there a role for therapeutic drug monitoring? *Ther Drug Monit.* 2011;33(3):275-283.
- 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.
- 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.
- Haddad PM, Brain C, Scott J. Nonadherence with antipsychotic medication in schizophrenia: challenges and management strategies. *Patient Relat Outcome Meas.* 2014;5:43-62.
- Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Updated 2017. *Pharmacopsychiatry.* 2018;51:9-62.
- 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.
- 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.
- 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.
- Gefvert O, Eriksson B, Persson P, et al. 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.
- 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.
- 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;
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- CLSI. Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline – Second Edition CLSI document EP7-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005.
- CLSI. Interference Testing in Clinical Chemistry. 3rd ed. CLSI guideline EP07. Wayne PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.
- CLSI. Supplemental Tables for Interference Testing in Clinical Chemistry. 1st ed. CLSI supplement EP37. Wayne PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.
- NCCLS. "Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline. NCCLS document EP6-A. Wayne, PA: NCCLS; 2003.
- 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	<b>Rx only</b>	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		



EMERGO EUROPE  
Westervoortsedijk 60,  
6827 AT Arnhem  
The Netherlands



Casus Switzerland GmbH  
Hinterbergstrasse 49  
6312 Steinhausen  
Switzerland

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

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