

MyCare Psychiatry Clozapine Assay Kit

Trousse de dosage de la clozapine





Cette notice d'utilisation doit être lue attentivement avant l'utilisation du produit. Les instructions de la notice d'utilisation doivent être suivies scrupuleusement. La fiabilité des résultats de dosage ne pourra pas être garantie si l'opérateur s'écarte des instructions fournies ici.

SERVICE CLIENTÈLE



Téléphone : +1 610 419-6731
 Télécopieur : +1 484 547-0590
 Courriel : Techsupport@saladax.com
 116 Research Dr.
 Bethlehem, PA 18015 États-Unis
 MyCareTests.com



IVD	Dispositif diagnostique <i>in vitro</i>		Consulter la notice d'utilisation
REF	Numéro de référence		Utiliser avant le
LOT	Code de lot		Température limite
EC REP	Dépositaire agréé dans l'Union européenne		Fabricant
Rx only	Médicament sous ordonnance	R1 R2	Réactif 1 Réactif 2

INDICATION

Le MyCare Psychiatry Clozapine Assay Kit est destiné à la mesure quantitative *in vitro* de clozapine dans le sérum et le plasma humain en utilisant des analyseurs de biochimie clinique automatiques. Les mesures obtenues servent à contrôler l'observance du traitement par clozapine par le patient pour garantir le traitement approprié.

RÉSUMÉ ET EXPLICATION DU TEST

La clozapine 8-chloro-11-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-5H-dibenzo [b,e] [1,4] diazépine est un agent antipsychotique atypique dérivé de la dibenzodiazépine tricyclique utilisé pour le traitement d'une schizophrénie résistante et la réduction d'un comportement suicidaire dans la schizophrénie ou un trouble schizo-affectif.¹

La non-observance du traitement médicamenteux est courante chez les patients atteints de maladies mentales sévères.² Bien que l'observance médicamenteuse soit fortement liée aux résultats thérapeutiques positifs, elle est aussi le facteur le plus difficilement évaluable avec précision.^{3,4} La mesure de la clozapine fournit aux cliniciens la preuve objective de concentrations pouvant être liées à l'observance du patient.⁵

Le Clozapine Assay (brevet US n° 8,771,972) est un essai immunologique par agglutination de nanoparticules à deux réactifs en phase homogène utilisé pour la détection de la clozapine dans le sérum et le plasma humain. Il est basé sur la compétition entre le médicament et ses conjugués pour liaison à des anticorps spécifiques du médicament liés par covalence aux nanoparticules. Le degré d'agrégation des particules peut être suivi par spectrophotométrie sur des analyseurs de biochimie clinique.

RÉACTIFS

MyCare Clozapine Assay Kit		Quantité x Volume
REF CLZ-RGT		
Réactif 1 R1	Tampon de réaction contenant conjugué de médicament, protéine et tampon	1 x 10,0 ml
Réactif 2 R2	Nanoparticules réactives contenant des anticorps monoclonaux liés à des nanoparticules dans une solution tampon	1 x 5,0 ml

AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS

- Pour utilisation en diagnostic *in vitro* uniquement.
- Aux fins de diagnostic, les résultats doivent toujours être évalués en combinaison avec les antécédents médicaux du patient, son examen clinique et d'autres constatations.
- Prendre les précautions normales requises pour manipuler tous les réactifs de laboratoire.
- Suivre les instructions de manipulation des réactifs. Le mélange inapproprié des réactifs peut affecter la performance du dosage.
- Tous les composants du Clozapine Assay contiennent moins de 0,1 % d'azide de sodium. Éviter tout contact avec la peau et les muqueuses. Rincer les zones touchées avec de grandes quantités d'eau. Consulter immédiatement un médecin en cas d'ingestion d'un réactif ou de contact d'un réactif avec les yeux. Lors de la mise au rebut de ces réactifs, rincer toujours avec de grandes quantités d'eau pour éviter l'accumulation d'azide.

MANIPULATION DES RÉACTIFS

Les réactifs du Clozapine Assay sont prêts à l'emploi.

Mélanger les réactifs (R1 et R2) par inversion douce trois à cinq fois, afin d'éviter la formation de bulles, puis les placer sur l'analyseur.

Mélanger les réactifs avant de les verser dans le porte-réactif propre à l'analyseur (secondaire). Avant de placer les porte-réactifs propres à l'analyseur (secondaires) sur l'analyseur, mélanger les réactifs par inversion douce trois à cinq fois, en évitant la formation de bulles.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver les étalons dans une enceinte réfrigérée (entre 2 et 8 °C). Ne pas congeler.

Les réactifs non ouverts sont stables jusqu'à la date de péremption de l'étiquette à condition d'être conservés et manipulés comme indiqué. La conservation inappropriée des réactifs peut affecter la performance du dosage.

PRÉLÈVEMENT ET MANIPULATION DES ÉCHANTILLONS

Les échantillons de sérum ou de EDTA plasma sont requis. Des échantillons C_{min} à l'état stable ont été recommandés pour doser les antipsychotiques.⁵ Après une semaine de traitement à la même dose, prélever les échantillons avant la dose suivante.⁶

Préparer le sérum ou le plasma dans les 3 jours qui suivent le prélèvement sanguin. Les échantillons de sang, de sérum et de plasma peuvent se conserver à température ambiante ou au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Conserver le sérum pendant 7 jours maximum avant de mesurer. Congeler (≤ -20 °C) pour une conservation à plus long terme. Éviter la congélation et le dégel à répétition des échantillons.

PROCÉDURE

Matériel fourni :

REF CLZ-RGT – MyCare Clozapine Assay Kit

Matériel requis – Fourni séparément :

REF MCP2-CAL – MyCare Psychiatry Calibrator Kit 2

REF MCP2-CON – MyCare Psychiatry Control Kit 2

Instruments

Il est possible que les réactifs doivent être transférés dans des contenants pour réactifs spécifiques de l'analyseur.

La performance des applications non validées par Saladax Biomedical, Inc. n'est pas garantie et doit être définie par l'utilisateur.

Dosage

Pour réaliser le dosage, voir la fiche d'application propre à l'instrument et le manuel d'utilisation de l'analyseur approprié.

Étalonnage

Effectuer un étalonnage complet en utilisant les six étalons du MyCare Psychiatry Calibrator Kit 2. Vérifier l'étalonnage en dosant les contrôles bas, moyen et haut du MyCare Psychiatry Control Kit 2.

Fréquence d'étalonnage – Un étalonnage est recommandé :

- Après un changement de lot (trousse) d'étalons ou de réactifs,
- Après une maintenance majeure de l'instrument,
- Selon les besoins, suivant les procédures de contrôle qualité.

Contrôle qualité (CQ)

Chaque laboratoire doit établir ses propres procédures CQ pour le Clozapine Assay Kit. Toutes les exigences de contrôle qualité et les tests doivent être respectivement satisfaites et effectués conformément aux réglementations locales et/ou nationales ou aux exigences d'accréditation. Les bonnes pratiques de laboratoire suggèrent qu'il faut tester au moins deux concentrations de contrôle qualité chaque jour où des échantillons de patients sont mesurés et à chaque fois qu'un étalonnage a lieu. S'assurer que les résultats de contrôle qualité satisfont aux critères d'acceptation avant de communiquer les résultats de patients.

RÉSULTATS

Le résultat de concentration est automatiquement calculé par l'analyseur à partir de la courbe d'étalonnage non linéaire. Communiquer les résultats en ng/ml ou nmol/l. Le facteur de conversion à partir de ng/ml est $3,06 \times \text{ng/ml} = 1 \text{ nmol/l}$.

LIMITES DE LA PROCÉDURE

Le Clozapine Assay a été validé pour le sérum et le plasma. Ne pas utiliser de tubes séparateurs de sérum ou de plasma.

Comme avec tout dosage utilisant des anticorps de souris, il existe un risque d'interférence avec les anticorps anti-souris humains (HAMA) pouvant être présents dans l'échantillon. Les échantillons contenant ces anticorps peuvent produire des résultats de clozapine erronés, non conformes au profil pharmacocinétique du patient.

VALEURS ATTENDUES

La plage thérapeutique pour la clozapine dans le sérum et le plasma n'est pas entièrement établie. Une plage thérapeutique comprise entre 350 et 600 ng/ml⁵ a été proposée. Les concentrations mesurées pour les patients observant leur traitement à l'état stable sont censées se trouver dans la plage de mesure du dosage. Le suivi thérapeutique pharmacologique de la clozapine a été recommandé étant donné la variabilité interpatients élevée, la réponse imprévisible et l'importance de l'observance pour un traitement réussi.⁵ La complexité de l'état clinique, les différences individuelles de sensibilité et les médicaments coadministrés pourront faire l'objet de différentes exigences pour des taux sanguins de clozapine optimaux. Les utilisateurs doivent étudier la transférabilité des valeurs attendues à leur propre cohorte de patients et, si nécessaire, déterminer leur propre plage de référence. Aux fins de diagnostic, les résultats des tests doivent toujours être évalués en combinaison avec les antécédents médicaux du patient, son examen clinique et d'autres constatations. Les cliniciens devront surveiller particulièrement les patients en début de traitement et lors d'ajustements de dose. La prise de plusieurs échantillons pourra être nécessaire pour déterminer l'écart de concentrations optimales (état stable) prévu pour certains patients.

DONNÉES DE PERFORMANCE SPÉCIFIQUE

Les données de performance typiques pour le Clozapine Assay obtenues sur un analyseur Beckman Coulter® AU480 sont présentées ci-dessous. Les résultats obtenus peuvent différer de ces données selon le laboratoire.

Précision

La précision intra-laboratoire et la reproductibilité ont été vérifiées à travers la plage de mesure conformément à la directive EP05-A3 du CLSI.⁷ Trois contrôles du Control Kit 2 et quatre pools d'échantillons cliniques (Clinique 1, 2, 3, 4) ont été dosés.

Échantillon	N	Valeur moyenne observée (ng/ml)	Reproductibilité	Intra-laboratoire
			CV	CV
Contrôle 1	80	156	3,6 %	5,7 %
Contrôle 2	80	474	2,4 %	4,8 %
Contrôle 3	80	945	2,9 %	5,2 %
Clinique 1	80	148	3,6 %	6,6 %
Clinique 2	80	338	2,2 %	4,2 %
Clinique 3	80	577	2,6 %	4,3 %
Clinique 4	80	926	3,6 %	5,1 %

Seuil de quantification (LoQ) et seuil de détection (LoD)

Les seuils de quantification et détection ont été établis conformément à la directive CLSI EP17-A2.⁸

Seuil de quantification

Le seuil de quantification a été déterminé avec un objectif d'exactitude au seuil de quantification \leq erreur totale de 35 % (modèle de Westgard). Le seuil de quantification du Clozapine Assay est de 68 ng/ml.

Seuil de détection

Le seuil de détection est la plus petite quantité d'analyte pouvant être détectée de manière fiable (≥ 95 % des résultats supérieurs à la limite du blanc). Le seuil de détection du Clozapine Assay est de 39 ng/ml.

Communication des résultats

Chaque laboratoire doit déterminer les critères de communication des concentrations de clozapine. La suggestion suivante de la directive CLSI EP17-A2 peut être appropriée :⁸

Résultat \leq seuil de détection – communiquer « non détecté ; concentration < seuil de détection »

Seuil de détection < résultat < seuil de quantification – communiquer « analyte détecté ; concentration < seuil de quantification »

Résultat \geq seuil de quantification – communiquer le résultat tel que mesuré

Plage de mesure

La plage de mesure du Clozapine Assay est de 68 – 1 500 ng/ml.

Spécificité

Métabolisme

La clozapine est fortement métabolisée dans le foie par CYP1A2, et dans une moindre mesure par CYP2D6 et CYP3A4. Il y a deux métabolites majeurs dans le sang: la norclozapine et la clozapine N-oxyde, qui ont respectivement une activité limitée et une activité nulle.¹

La spécificité des métabolites et réactifs croisés suivants a été testée en l'absence et en la présence de clozapine à 350 et 600 ng/ml.

Métabolites de la clozapine

Composé	Testé à (ng/ml)	% de biais
Clozapine N-oxyde	475	2 %
Norclozapine	800	2 %

La spécificité des réactifs croisés suivants a été testée en l'absence et en la présence de clozapine à 350 et 600 ng/ml.

Réactivité croisée

Les composés suivants n'ont pas interféré avec le Clozapine Assay : le biais du dosage était compris entre -15 et 8 %

Composé	Testé à (ng/ml)	Composé	Testé à (ng/ml)
Acétaminophène	200 000	Acétazolamide	60 000
Acide acétylsalicylique	500 000	Albutérol	1 000
Alendronate sodique	1 000	Alpha-tocophérol	40 000
Alprazolam	2 000	Chlorhydrate d'amantadine	10 000
Sulfate d'amikacine	100 000	Chlorhydrate d'amiloride dihydraté	500
Amisulpride	400	Amitriptyline	1 000
Bésylate d'amlodipine	100	S (+)-amphétamine	1 000
Amoxapine	2 900	Amoxicilline	80 000

Composé	Testé à (ng/ml)	Composé	Testé à (ng/ml)
Aripiprazole	500	Acide ascorbique	60 000
Asénapine	500	Atomoxétine	5 000
Atorvastatine calcique	600	Baclofène	3 000
Benztrapine	400	Bétaméthasone	100
Biotine	300	Bipéridène	100
Blonansérine	100	Brexpiprazole	1 000
Brompéridol	100	Budésoude	50
Bupropion	3 000	Buspirone	200
Caféine	60 000	Carbonate de calcium	300 000
Cannabidiol	100	Cannabinol	100
Carbamazépine	30 000	Cariprazine	50
L-carnosine	50 000	Céfélexine	200 000
Célécoxib	1 000	Dihydrochlorate de cétirizine	3 500
8-chloro-théophylline	3 000	Chlorhydrate de chlorpromazine	2 500
Cimétidine	20 000	Ciprofloxacine	10 000
Hydrobromure citalopram	750	Clindamycine	50 000
Clonazépam	150	Clotiapine	500
Clotrimazole	50	Codéine	2 000
Cortisol	300	(-)-Cotinine	2 000
Cyclosporine A	9 000	Desloratadine	600
Desvenlafaxine	400	Dextrométhorphan	1 000
Diazépam	6 000	Chlorhydrate de diphénhydramine	6 000
Divalproex sodique	50 000	Ester docosahexénoate d'éthyle	150 000
Donépézil	50 000	Chlorhydrate de doxycycline	35 000
Dropéridol	100	D-sérine	100 000
Duloxétine	200	Érythromycine	60 000
Escitalopram	100	Eszopiclone	200
Éthanol	10 000 000	Famotidine	600
Fénofibrate	50 000	Fentanyl	600
Chlorhydrate de fluoxétine	4 000	Propionate de fluticasone	1
Fluvoxamine	2 000	Acide folique	15
Furosémide	60 000	Galantamine	100
Sulfate de gentamycine	30 000	Glyburide	2 000
Halopéridol	1 000	Héparine sodique	50 U/ml
Hydrochlorothiazide	6 000	Hyoscine (butylbromure de scopolamine)	100
Ibuprofène	500 000	Iloperidone	10
Imipramine	700	Sulfate d'indinavir	400
Lactulose	10 000	Lamivudine	2 000
Lamotrigine	15 000	Lansoprazole	1 000
Lisinopril dihydraté	350	Carbonate de lithium	250 000

Composé	Testé à (ng/ml)	Composé	Testé à (ng/ml)
Lorazépam	1 000	Lovastatine	500
Loxapine	150	Lurasidone	100
Dihydrochlorate de méclizine	500	Metformine	40 000
Méthotriméprazine	200	Chlorhydrate de méthylphénidate	350
Chlorhydrate de métoclopramide	500	Tartrate de métoprolol	5 000
Métronidazole	120 000	Midazolam	1 000
Milnacipran	10 000	Mirtazapine	300
Furoate de mométasone	50	Morphine	500
Naltrexone	50	Naproxen sodique	500 000
Natéglidine	20 000	Chlorhydrate de néfazodone	3 500
Acide nicotinique	20 000	Nordiazépam	5 000
Nortriptyline	1 000	Olanzapine	300
Oméprazole	6 000	Oxazépam	5 000
Oxcarbazépine	35 000	Oxycodone	500
Palipéridone	60	Acide pantothénique	150
Paroxétine	1 000	Penicilline V	6 000
Pérazine	1 000	Perlazine	150
Perphénazine	100	Phénobarbital	50 000
Phentermine	500	Phénytoïne	50 000
Pimozide	20	Dichlorhydrate de pipampérone	400
Potassium EDTA	1 000	Pravastatine sodique	150
Prednisolone	3 000	Prégabaline	5 000
Procyclidine	1 000	Prométhazine	1 200
R,R (-)-pseudoéphédrine	10 000	S,S (+)-pseudoéphédrine	10 000
Chlorhydrate de pyridoxine	100	Quétiapine	500
Quinidine	12 000	Raloxifène	50
Ranitidine	6 000	Rétinol	4 000
Riboflavine	200	Rifampicine	65 000
Rispéridone	60	Rosuvastatine calcique	50
Acide salicylique	500 000	Sarcosine	1 000
Sertindole	50	Chlorhydrate de sertraline	600
Simvastatine	30	Benzoate de sodium	400 000
Fluorure de sodium	150	Spironolactone	600
Sulfaméthoxazole	400 000	Sulpiride	50 000
Témazepam	5 000	Théophylline	40 000
Chlorhydrate de thiamine	50	Topiramate	10 000
Chlorhydrate de trazodone	6 000	Acétonide de triamcinolone	10
Triamterène	9 000	Triazolam	40
Acide valproïque	500 000	Chlorhydrate de vancomycine	100 000
Varénicline	50	Chlorhydrate de venlafaxine	400

Composé	Testé à (ng/ml)	Composé	Testé à (ng/ml)
Vitamine B12	50	Vitamine D2	40
Vitamine K1	50	Warfarine	10 000
Ziprasidone	200	Hémitartrate de zolpidem	5 000
Zonisamide	40 000	Zopiclone	100
Zuclopenthixol	250		

Substances interférentes

Aucun biais significatif n'a été observé à partir d'échantillons contenant les interférants endogènes suivants aux concentrations suivantes :

Interférent	Niveau	
Facteur rhumatoïde	508 UI/ml	
Effet de matrice des protéines totales	12,5 g/dl	125 g/l
Interférence ictérique	18,18 g/dl	310,88 µmol/l
Interférence lipémique	2 586 mg/dl	29 mmol/l
Hémolysat	1 050 mg/dl	

Récupération

La récupération de clozapine a été évaluée dans les 3 contrôles et les pools cliniques mesurés pour l'étude de performance de précision EP05-A3. Le pourcentage de récupération a été déterminé en divisant la concentration mesurée moyenne de chaque échantillon par la concentration attendue de clozapine. Le pourcentage de récupération était compris entre 97 et 116 %.

Linéarité

La linéarité du Clozapine Assay a été vérifiée conformément à la directive CLSI EP6-A.⁹ Onze échantillons de linéarité couvrant la plage de mesure ont été préparés dans du sérum humain dopé avec de la clozapine. L'écart par rapport à la linéarité (n=5) était ≤ 10 %. Le dosage était linéaire à travers la plage de mesure comprise entre 68 et 1 500 ng/ml.

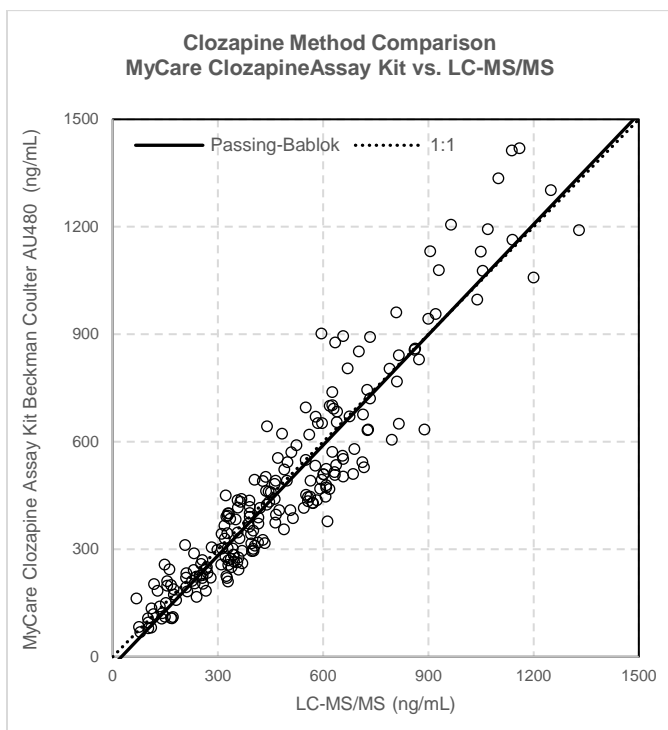
Comparaison des méthodes

Les résultats du Clozapine Assay ont été comparés à une CL-SM/SM validée, conformément à la directive CLSI EP09-A3.¹⁰ L'analyse de régression de Passing-Bablok a été réalisée avec 213 échantillons patient.

© 2018 – 2019 Saladax Biomedical, Inc.

MyCare™ est une marque commerciale de Saladax Biomedical, Inc. Tous les autres noms de produit et marques commerciales sont la propriété de leurs propriétaires respectifs.

Statistiques de régression Clozapine Assay Kit contre CL-SM/SM	
Pente	1,027
Point d'intersection	-25,5
Coefficient de corrélation (R)	0,9397
N	213
Plage de concentration (CL-SM/SM)	68 – 1 330



Références :

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: Update 2017. *Pharmacopsychiatry.* 2018;51:9-62.
6. Grundmann M, Kacirova I, Urinovska R. Therapeutic drug monitoring of atypical antipsychotic drugs. *Acta Pharm.* 2014;64(4):387-401.
7. CLSI. Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline-Second Edition. CLSI document EP05-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2014.
8. CLSI. Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline – Second Edition. CLSI document EP17-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012.
9. NCCLS. Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline. NCCLS document EP6-A. Wayne, PA: NCCLS; 2003.
10. 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.