

ARK™ Voriconazole II Assay

Il est impératif de lire attentivement la présente notice ARK Diagnostics, Inc. relative au produit ARK Voriconazole II Assay avant toute utilisation. Les instructions de cette notice doivent être suivies scrupuleusement. La fiabilité des résultats de l'essai ne peut pas être garantie en cas de non-respect de ces instructions. Le système de test ARK Voriconazole II Assay inclut des kits de test fournis séparément pour ARK Voriconazole II Assay, ARK Voriconazole II Calibrator et ARK Voriconazole II Control.

Service clientèle

 **ARK Diagnostics, Inc.**
 48089 Fremont Blvd
 Fremont, CA 94538 États-Unis
 Tél : 1-877-869-2320
 Fax : 1-510-270-6298
 customersupport@ark-tdm.com
 www.ark-tdm.com

 
 Emergo Europe
 Westervoortsedijk 60
 6827 AT Arnhem
 Pays-Bas

Légende des symboles utilisés

| | | | |
|---|--|--|-------------------------------------|
|  | Code de lot |  JJ/MM/AA AA | Utiliser avant le/Date d'expiration |
|  | Référence catalogue |  | Fabricant |
|  | Représentant autorisé |  | Label CE |
|  | Dispositif médical de diagnostic in vitro |  | Limite de température |
|  | Consulter les instructions d'utilisation |   | Réactif 1/Réactif 2 |
| Rx Only | Pour utilisation sur prescription uniquement | | |

1 DÉNOMINATION

ARKTM Voriconazole II Assay

2 Utilisation prévue

ARK Voriconazole II Assay est un essai immunologique enzymatique homogène destiné à la détermination quantitative de voriconazole dans le sérum humain sur les analyseurs de chimie clinique automatisés. Les mesures obtenues permettent de surveiller les niveaux de voriconazole afin d'assurer le traitement approprié. *L'essai doit uniquement être utilisé en conjonction avec les informations obtenues suite aux évaluations cliniques et autres procédures de diagnostic.*

Attention : selon la loi fédérale, ce dispositif ne peut être utilisé que par un médecin ou à la demande d'un médecin.

3 Résumé et explication du test

Le voriconazole (VFEND[®], Pfizer) est un antifongique triazolé dont la formule chimique est (2R,3S)-2-(2,4-difluorophényle)-3-(5-fluoro-4-pyrimidinyle)-1-(1H-1,2,4-triazole-1-yl)-2-butanol. ¹

VFEND est un antifongique triazolé indiqué dans le traitement des pathologies suivantes :

- Aspergillose invasive
- Candidémie (non neutropénique) et candidose disséminée dans la peau, l'abdomen, les reins, la paroi de la vessie et les blessures
- Candidose œsophagienne
- Infections graves causées par les champignons *Scedosporium apiospermum* et *Fusarium*, dont le *Fusarium solani*, chez les patients intolérants ou réfractaires à tout autre traitement

4 Principes de la procédure

ARK Voriconazole II Assay est un essai immunologique homogène basé sur la compétition entre le médicament dans l'échantillon et le voriconazole marqué à l'enzyme glucose-6-phosphate déhydrogénase (G6PDH) pour la liaison au réactif anticorps. À mesure que ce dernier lie l'anticorps, l'activité enzymatique diminue. En présence de médicament dans l'échantillon, l'activité enzymatique augmente et est directement proportionnelle à la concentration médicamenteuse. L'enzyme active convertit la coenzyme nicotamide-adénine-dinucléotide (NAD) en NADH qui est mesurée par spectrophotométrie en tant que taux de variation d'absorption. Le sérum endogène G6PDH n'interfère pas avec les résultats car la coenzyme NAD fonctionne uniquement avec l'enzyme bactérienne utilisée dans l'essai.

5 Réactifs

| RÉF. | Description du produit | Quantité/Volume |
|--------------|---|-----------------|
| 5030-0001-01 | ARK Voriconazole II Assay Réactif R1- Anticorps/substrat anticorps polyclonaux du lapin au voriconazole, glucose-6-phosphate, nicotamide-adénine-dinucléotide, albumine de sérum bovin, azoture de sodium et stabilisateurs | 1 X 28 ml |
| | Réactif R2- Enzyme Voriconazole marqué à l'enzyme G6PDH bactérienne, tampon, albumine de sérum bovin, azoture de sodium et stabilisateurs | 1 X 14 ml |

Manipulation et stockage des réactifs

Les réactifs ARK Voriconazole II Assay sont fournis sous forme liquide, prêts à l'emploi et peuvent être utilisés dès la sortie du réfrigérateur. Lorsqu'ils ne sont pas utilisés, les réactifs doivent être stockés à une température comprise entre 2 et 8 °C (36 et 46 °F), en position verticale et avec les bouchons à vis correctement fermés. S'ils sont stockés dans les conditions indiquées, les réactifs restent stables jusqu'à la date d'expiration figurant sur l'étiquette. Ne pas congeler les réactifs. Éviter toute exposition prolongée à des températures supérieures à 32 °C (90 °F). **Le stockage incorrect des réactifs peut affecter les performances de l'essai.** Selon les données de référence, les réactifs restent stables jusqu'à 60 jours lorsqu'ils sont stockés dans l'instrument.

Les produits ARK Voriconazole ont une teneur en azoture de sodium $\leq 0,09$ %. Par mesure de précaution, la tuyauterie et l'instrumentation doivent être correctement rincées à l'eau afin de limiter l'accumulation éventuelle d'azotures métalliques explosifs. Aucune manipulation spéciale n'est requise concernant les autres composants de l'essai.

6 Avertissements et précautions

- Pour un usage diagnostique in vitro. Pour utilisation sur prescription uniquement.
- Les réactifs R1 et R2 sont fournis ensemble et ne doivent pas être interchangés avec des réactifs provenant de numéros de lot différents.
- Les réactifs ont une teneur en azoture de sodium $\leq 0,09$ %.
- L'essai doit uniquement être utilisé en conjonction avec les informations obtenues suite aux évaluations cliniques et autres procédures de diagnostic.

7 Prélèvement et préparation des échantillons pour analyse

- Du sérum est nécessaire. Un prélèvement stable minimal (avant la dose) est généralement considéré comme étant le plus cohérent pour le suivi thérapeutique pharmacologique du voriconazole. L'heure de la prise de sang depuis la dernière dose doit être consignée.
- Le prélèvement sanguin doit être effectué à l'aide de tubes compatibles avec le suivi thérapeutique pharmacologique (STP).
- Éviter la formation de mousse et les cycles de congélation/décongélation répétés afin de préserver l'intégrité de l'échantillon entre son prélèvement et son analyse.
- La fibrine, les globules rouges et autres particules peuvent entraîner un résultat erroné. Assurer la centrifugation adéquate.
- Les échantillons clarifiés peuvent être stockés jusqu'à une semaine à une température comprise entre 2 et 8 °C. Si les tests sont différés à plus d'une semaine, les échantillons doivent être stockés congelés (≤ -20 °C) jusqu'à quatre semaines avant d'être testés. Des précautions doivent être prises afin de limiter le nombre de cycles de congélation/décongélation.
- **Manipuler tous les échantillons de patient comme s'ils étaient potentiellement infectieux.**

8 Procédure

Matériel fourni

ARK Voriconazole II Assay - **REF** 5030-0001-01

Matériel requis - Fourni séparément

ARK Voriconazole II Calibrator - **REF** 5030-0002-01

Contrôles qualité - ARK Voriconazole II Control - **REF** 5030-0003-01

Instruments

Il peut s'avérer nécessaire de transférer les réactifs **R1** et **R2** dans les flacons de réactif spécifiques à l'analyseur avant utilisation. Éviter toute contamination croisée de **R1** et **R2**.

Séquence de l'essai

Pour effectuer ou étalonner l'essai, consulter le manuel de l'opérateur et la fiche d'application spécifiques à l'instrument.

Étalonnage

Effectuer une procédure d'étalonnage complète (6 points) en utilisant ARK Voriconazole II Calibrator A, B, C, D, E et F ; calibrateurs de test en double. Vérifier la courbe d'étalonnage sur au moins deux niveaux de contrôle qualité conformément au plan d'assurance qualité de laboratoire établi. CAL A est le blanc d'étalonnage.

Procéder au réétalonnage chaque fois qu'un nouveau lot de réactifs est utilisé ou que les résultats de contrôle qualité l'exigent (consulter la section Contrôle qualité ci-après). Des résultats de contrôle qualité acceptables sont nécessaires pour valider une nouvelle courbe d'étalonnage. Si un nouvel ensemble de réactifs ayant le même numéro de lot est utilisé, valider le système en testant les contrôles.

Selon les données de référence, la validité d'une courbe d'étalonnage stockée est d'au moins 30 jours.

Contrôle qualité

Les laboratoires doivent établir les procédures de contrôle qualité pour ARK Voriconazole II Assay. L'ensemble des exigences en matière de contrôle qualité et des tests doivent être réalisés conformément aux réglementations locales, nationales et/ou fédérales ou aux conditions d'accréditation. S'assurer que les résultats de contrôle qualité répondent aux critères d'acceptation avant de consigner les résultats des patients.

Les Bonnes pratiques de laboratoire suggèrent qu'au moins deux niveaux (critères de décision médicale supérieur et inférieur) de contrôle qualité soient testés chaque jour où des prélèvements patient sont analysés et chaque fois qu'un étalonnage est effectué. Surveiller les valeurs de contrôle afin d'identifier les tendances ou variations éventuelles. Si des tendances ou variations sont identifiées, ou si les valeurs ne se situent pas dans la plage spécifiée, examiner tous les paramètres de fonctionnement conformément aux procédures qualité clinique du laboratoire. Contacter le service clientèle pour obtenir de l'aide.

Protocole de dilution manuelle

La plage de mesure de l'essai ARK Voriconazole II Assay est comprise entre 0,5 et 14,0 µg/ml. Les échantillons contenant du voriconazole à des concentrations plus élevées (>14,0 µg/ml) sont analysés par dilution dans la plage de mesure. Diluer l'échantillon avec le calibrateur zéro (CAL A). Un facteur de dilution de quatre est suggéré. Multiplier le résultat obtenu par le facteur de dilution.

Facteur de dilution manuelle = $\frac{\text{Volume d'échantillon} + \text{Volume de CAL A}}{\text{Volume d'échantillon}}$

9 Résultats

Consigner les résultats en µg/ml ou µmol/l. Pour convertir les résultats exprimés en µg/ml en unités µmol/l, multiplier la valeur µg/ml par 2,863. La valeur voriconazole obtenue doit être utilisée en conjonction avec les autres informations cliniques. Consulter le manuel de l'opérateur spécifique à l'instrument pour les codes d'erreur de résultat éventuels.

La plage thérapeutique du voriconazole n'a pas été établie de manière précise. La plage de référence de 1,0 µg/ml à 5,5 µg/ml a été proposée.² *L'essai doit uniquement être utilisé en conjonction avec les informations obtenues suite aux évaluations cliniques et autres procédures de diagnostic. Consulter la section Valeurs attendues.*

10 Limites de la procédure

Cet essai est conçu pour être utilisé avec du sérum ; consulter la section **Prélèvement et préparation des échantillons pour analyse**. Il est généralement recommandé d'utiliser systématiquement la même méthode (et la même matrice) pour les soins individuels apportés aux patients en raison des risques de variabilité d'une méthode à une autre. Consulter la section **Valeurs attendues** ci-après.

11 Valeurs attendues

La plage thérapeutique du voriconazole n'a pas été établie de manière précise. La plage de référence de 1,0 µg/ml à 5,5 µg/ml a été proposée.² Des concentrations stables peuvent être atteintes après 5 à 7 jours de traitement. Les directives en matière de pratique clinique³⁻⁵ préconisent le STP, et l'application clinique du STP a été recommandée⁶⁻⁸ en raison de la variation inter et intra-individuelle élevée du métabolisme⁹⁻¹⁰ du voriconazole, d'une pharmacocinétique non linéaire et de polymorphismes CYP2C19.¹¹⁻¹² Le traitement au voriconazole a été utilisé pour l'infection fongique invasive et prophylactiquement chez des patients transplantés.¹³⁻¹⁵ Il convient de tenir compte des exigences associées à l'utilisation en pédiatrie, le métabolisme des enfants pouvant différer de celui des adultes.¹⁶⁻¹⁸

Les concentrations médicamenteuses en voriconazole ne doivent pas être le seul moyen de gestion thérapeutique. L'essai doit être utilisé en conjonction avec les informations obtenues suite aux évaluations cliniques et autres procédures de diagnostic. Les cliniciens doivent surveiller attentivement les patients lors des ajustements de thérapie et de dosage.

12 Caractéristiques de performance spécifiques

Chaque laboratoire est chargé de vérifier les performances à l'aide des paramètres d'instrument établis pour son analyseur. Les caractéristiques de performance suivantes ont été obtenues sur le système Roche cobas® c 501.

Sensibilité

Limite de quantification (LQ)

Les caractéristiques suivantes ont été déterminées d'après le protocole EP17-A2 du CLSI pour l'essai ARK Voriconazole II Assay. Les performances peuvent varier en fonction de l'analyseur.

| Critère | Concentration en voriconazole (µg/ml) |
|--|---------------------------------------|
| Limite de blanc (LB) ; N = 60 $\mu\text{B} + 1,645 \text{ écart-type}$, où écart-type = 0,002 | 0,003 |
| Limite de détection (LD) ; N = 60 $\text{LB} + 1,652 \text{ écart-type}$, où écart-type = 0,023 | 0,04 |
| Limite de quantification (LQ) ; N = 40 $\text{LQ} - 2 \text{ écart-type} > \text{LD}$ Avec récupération et linéarité acceptables | 0,50 |

Chaque laboratoire est chargé de déterminer les critères de consignation des concentrations en voriconazole. La recommandation suivante du protocole EP17-A2 du CLSI peut s'avérer appropriée :

| | |
|--------------------|--|
| Résultat \leq LB | indiquer « analyte non détectée ; concentration < LD » |
| LB < Résultat < LQ | indiquer « analyte détectée ; concentration < LQ » |
| Résultat \geq LQ | indiquer le résultat mesuré |

Récapitulatif de la valeur moyenne de voriconazole et précision pour les prélèvements LB/LD/LQ : le sérum humain de 20 individus (patients non traités au voriconazole) a été testé une fois par jour pendant 3 jours (N=60) pour la détermination de la reproductibilité du blanc. Le sérum humain des patients traités au voriconazole a été poolé afin d'obtenir des niveaux de voriconazole de 0,20, 0,30, 0,40, 0,50 et 0,70 µg/ml tel que déterminé par LC-MS/MS. 20 réplicats de 0,20 µg/ml ont été testés chaque jour pendant 3 jours (N=60). 8 réplicats ont été testés une fois par jour pendant 5 jours (N=40) pour les niveaux positifs de voriconazole restants. Tous les prélèvements ont été analysés avec 3 lots différents de l'essai ARK Voriconazole II Assay. La LQ (0,5 µg/ml) a été assurée pour chaque lot.

| | Level (µg/mL) | 0.00 | 0.20 | 0.30 | 0.40 | 0.50 | 0.70 |
|--------------------|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | N | 60 | 60 | 40 | 40 | 40 | 40 |
| Lot 1 | Mean | 0.00 | 0.20 | 0.29 | 0.39 | 0.47 | 0.69 |
| | RMSSD | 0.001 | 0.023 | 0.027 | 0.022 | 0.027 | 0.034 |
| | %CV | NA | 11.4 | 9.6 | 5.6 | 5.8 | 4.9 |
| | | | | | | | |
| Lot 2 | Mean | 0.00 | 0.19 | 0.29 | 0.40 | 0.47 | 0.67 |
| | RMSSD | 0.000 | 0.020 | 0.020 | 0.031 | 0.021 | 0.039 |
| | %CV | NA | 10.4 | 7.0 | 7.8 | 4.5 | 5.8 |
| | | | | | | | |
| Lot 3 | Mean | 0.00 | 0.22 | 0.33 | 0.43 | 0.52 | 0.73 |
| | RMSSD | 0.002 | 0.014 | 0.013 | 0.018 | 0.017 | 0.024 |
| | %CV | NA | 6.3 | 4.0 | 4.1 | 3.2 | 3.3 |
| | | | | | | | |
| Lot Average | | 0.00 | 0.20 | 0.30 | 0.41 | 0.49 | 0.70 |

Plage de mesure

La plage de mesure de l'essai ARK Voriconazole II Assay est comprise entre 0,5 et 14,0 µg/ml. Les échantillons contenant du voriconazole à des concentrations plus élevées (>14,0 µg/ml) peuvent être analysés par dilution dans la plage de mesure pour un résultat quantitatif ou être consignés en cas de valeur supérieure à la plage de mesure. Consulter la **section 8 Procédure - Protocole de dilution manuelle**.

Récupération

La récupération analytique a été évaluée en ajoutant du voriconazole concentré dans du sérum humain négatif pour le voriconazole. Un concentré de voriconazole dans du méthanol a été ajouté volumétriquement à du sérum humain négatif pour le voriconazole, représentant ainsi les concentrations médicamenteuses sur l'ensemble de la plage. 6 réplicats de chaque prélèvement ont été analysés. Les résultats ont été moyennés et comparés à la concentration cible, et le pourcentage de récupération a été calculé.

$$\% \text{ de récupération} = \frac{100 \times \text{Concentration récupérée moyenne}}{\text{Concentration théorique}}$$

| Concentration théorique (µg/ml) | Concentration récupérée moyenne (µg/ml) | % de récupération |
|---------------------------------|---|-------------------|
| 0,5 | 0,45 | 90,0 |
| 1,2 | 1,19 | 99,2 |
| 3,0 | 3,05 | 101,7 |
| 6,0 | 5,86 | 97,7 |
| 9,0 | 8,74 | 97,1 |
| 12,0 | 11,44 | 95,3 |
| 15,0 | 15,75 | 105,0 |

Pourcentage de récupération moyen : 98,0

Linéarité

Des études de linéarité ont été menées selon le protocole EP6-A du CLSI/NCCLS. Un prélèvement sérique de 20,0 µg/ml de voriconazole a été préparé et des dilutions ont été effectuées proportionnellement au sérum humain négatif pour le voriconazole. La linéarité à des dilutions spécifiques a été considérée acceptable si la différence de pourcentage était de ±10 % entre les valeurs régressées de premier et second ordre prévues, ou ≤ 0,2 µg/ml à des concentrations ≤ 2,0 µg/ml. Une relation linéaire a été démontrée entre 0,5 et 16,0 µg/ml ($y = 1,0209x - 0,0416$).

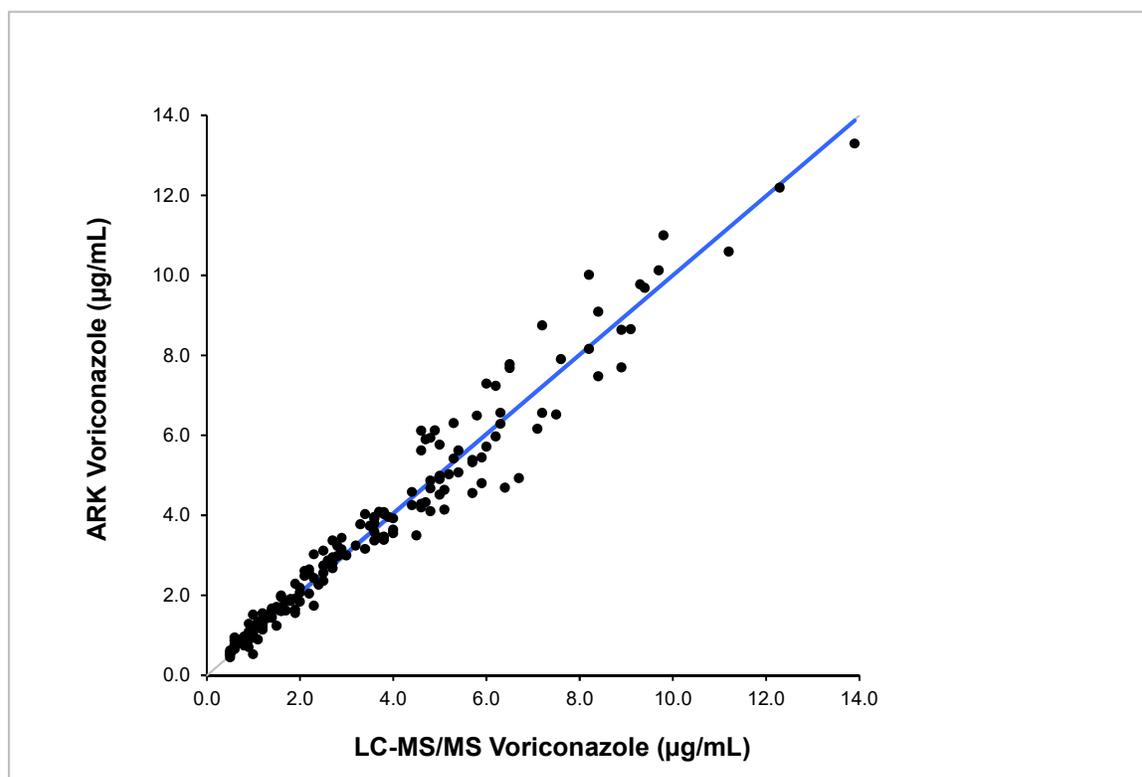
| Valeur nominale (µg/ml) | Résultats mesurés (µg/ml) | Résultats de 1er ordre prévus | Résultats de 2nd ordre prévus | Différence |
|-------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------|
| 0,0 | 0,00 | -0,04 | 0,02 | S.O. |
| 0,5 | 0,43 | 0,47 | 0,51 | 0,04 µg/ml |
| 1,0 | 1,02 | 0,98 | 1,01 | 0,03 µg/ml |
| 2,0 | 2,05 | 2,00 | 2,00 | 0,00 µg/ml |
| 4,0 | 4,21 | 4,04 | 4,00 | -1,0 % |
| 6,0 | 5,89 | 6,08 | 6,02 | -1,1 % |
| 8,0 | 8,08 | 8,13 | 8,06 | -0,9 % |
| 10,0 | 9,91 | 10,17 | 10,11 | -0,6 % |
| 12,0 | 12,26 | 12,21 | 12,18 | -0,2 % |
| 14,0 | 14,43 | 14,25 | 14,28 | 0,2 % |
| 16,0 | 16,31 | 16,29 | 16,39 | 0,6 % |
| 20,0* | 21,94 | S.O. | S.O. | S.O. |

*Valeur supérieure à la plage de mesure

Comparaison des méthodes

Des études de comparaison ont été menées selon le protocole EP9-A3 du CLSI. Les résultats de l'essai ARK Voriconazole II Assay ont été comparés à ceux de LC-MS/MS. Une analyse de régression Passing-Bablok a été réalisée pour 165 échantillons sériques avec des concentrations en voriconazole déterminées par LC-MS/MS comprises entre 0,5 µg/ml et 13,9 µg/mL. Les statistiques de régression Passing-Bablok¹⁹ sont présentées ci-après (avec limites de confiance de 95 %).

| | | |
|--|------|---------------|
| Pente | 0,99 | (0,96 à 1,03) |
| Interception y | 0,08 | (0,04 à 0,17) |
| Coefficient de corrélation (r ²) | 0,96 | (0,94 à 0,97) |
| Nombre de prélèvements | 165 | |



Précision

La précision a été déterminée tel que décrit dans le protocole EP5-A3 du CLSI. Des contrôles à trois niveaux et trois prélèvements de voriconazole dans du sérum humain poolé ont été utilisés dans l'étude. Chaque niveau a été analysé à quatre reprises deux fois par jours pendant 20 jours. Chacune des séries effectuées chaque jour était séparée d'au moins deux heures. Les valeurs en cours de série, entre les jours, l'écart-type total et le pourcentage de CV ont été calculés. Les résultats sont présentés ci-après. Critères d'acceptation : $\leq 10\%$ CV total

| Prélèvement | N | Moyenne (µg/ml) | Répétabilité é en cours de série | | Entre les séries | | Entre les jours | | Répétabilité totale | |
|-----------------------------|-----|--------------------|---|-----------|---------------------|-----------|--------------------|-----------|------------------------|-----------|
| | | | Écart -type | CV (%) | Écart -type | CV (%) | Écart -type | CV (%) | Écart -type | CV (%) |
| ARK Voriconazole II Control | | | | | | | | | | |
| FAIBLE | 160 | 1,03 | 0,047 | 4,6 | 0,030 | 2,9 | 0,022 | 2,1 | 0,051 | 4,9 |
| MOYENNE | 160 | 4,91 | 0,194 | 3,9 | 0,124 | 2,5 | 0,101 | 2,1 | 0,209 | 4,3 |
| ÉLEVÉE | 160 | 9,39 | 0,394 | 4,2 | 0,242 | 2,6 | 0,207 | 2,2 | 0,426 | 4,5 |
| Sérum humain | | | | | | | | | | |
| FAIBLE | 160 | 1,02 | 0,043 | 4,2 | 0,029 | 2,8 | 0,024 | 2,4 | 0,047 | 4,6 |

| | | | | | | | | | | |
|---------|---------|------|-------|-----|-------|-----|-------|-----|-------|-----|
| MOYENNE | 16 0 | 5,03 | 0,182 | 3,6 | 0,149 | 3,0 | 0,111 | 2,2 | 0,217 | 4,3 |
| ÉLEVÉE | 16 0 | 9,80 | 0,334 | 3,4 | 0,286 | 2,9 | 0,221 | 2,3 | 0,407 | 4,2 |

Le sérum a été prélevé auprès de patients traités au voriconazole et a été poolé afin de préparer trois niveaux de concentration. Chaque niveau a été analysé à quatre reprises deux fois par jours pendant 5 jours. Chacune des séries effectuées chaque jour était séparée d'au moins deux heures. Les tests ont été effectués par trois lots indépendants de l'essai ARK Voriconazole II Assay. La précision totale présentait un pourcentage de coefficient de variation de 3,3 à 6,9 parmi tous les niveaux et lots testés.

| Prélèvement | N | Moyenne (µg/ml) | Répétabilité en cours de série | | Entre les séries | | Entre les jours | | Répétabilité totale | |
|-------------|----|--------------------|--------------------------------------|-----------|---------------------|-----------|--------------------|-----------|------------------------|-----------|
| | | | Écart- type | CV (%) | Écart- type | CV (%) | Écart- type | CV (%) | Écart- type | CV (%) |
| Lot 1 | | | | | | | | | | |
| FAIBLE | 40 | 1,03 | 0,053 | 5,2 | 0,041 | 4,0 | 0,032 | 3,1 | 0,062 | 6,0 |
| MOYENNE | 40 | 4,95 | 0,237 | 4,8 | 0,095 | 1,9 | 0,077 | 1,6 | 0,243 | 4,9 |
| ÉLEVÉE | 40 | 10,58 | 0,660 | 6,2 | 0,391 | 3,7 | 0,360 | 3,4 | 0,728 | 6,9 |
| Lot 2 | | | | | | | | | | |
| FAIBLE | 40 | 0,96 | 0,040 | 4,2 | 0,045 | 4,7 | 0,038 | 3,9 | 0,058 | 6,0 |
| MOYENNE | 40 | 4,80 | 0,271 | 5,7 | 0,106 | 2,2 | 0,064 | 1,3 | 0,271 | 5,7 |
| ÉLEVÉE | 40 | 10,69 | 0,574 | 5,4 | 0,296 | 2,8 | 0,252 | 2,4 | 0,604 | 5,7 |
| Lot 3 | | | | | | | | | | |
| FAIBLE | 40 | 0,99 | 0,030 | 3,1 | 0,018 | 1,8 | 0,011 | 1,1 | 0,033 | 3,3 |
| MOYENNE | 40 | 4,76 | 0,186 | 3,9 | 0,085 | 1,8 | 0,060 | 1,3 | 0,186 | 3,9 |
| ÉLEVÉE | 40 | 10,50 | 0,625 | 6,0 | 0,321 | 3,1 | 0,299 | 2,8 | 0,677 | 6,5 |

Substances interférentes

Des études d'interférence ont été menées selon le protocole EP7-A2 du CLSI. Les concentrations cliniquement élevées des substances potentiellement interférentes suivantes dans le sérum avec niveaux de voriconazole connus (1,0 et 5,0 µg/ml) ont été évaluées. Chaque prélèvement a été analysé à l'aide de l'essai ARK Voriconazole II Assay, avec un contrôle sérique du voriconazole. La mesure du voriconazole présentait une erreur ≤10 % en présence de substances interférentes aux niveaux testés.

| Substance interférente | Concentration interférente | Pourcentage de récupération | |
|---------------------------|-------------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| | | 1,0 µg/ml Voriconazole | 5,0 µg/ml Voriconazole |
| Albumine | 12 g/dl | 104,5 | 98,8 |
| Bilirubine - conjuguée | 70 mg/dl | 99,4 | 99,7 |

| Substance interférente | Concentration interférente | Pourcentage de récupération | |
|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|------------------------|
| | | 1,0 µg/ml Voriconazole | 5,0 µg/ml Voriconazole |
| Bilirubine - non conjuguée | 70 mg/dl | 103,4 | 95,9 |
| Cholestérol | 617 mg/dl | 95,8 | 98,3 |
| Gammaglobuline | 12 g/dl | 106,3 | 97,9 |
| Hémoglobine | 1 000 mg/dl | 103,0 | 93,5 |
| Facteur rhumatoïde | 1 000 UI/ml | 103,5 | 100,1 |
| Triglycérides | 1 000 mg/dl | 107,2 | 99,2 |
| Acide urique | 30 mg/dl | 105,5 | 96,2 |

Spécificité

Métabolisme

Le voriconazole présente une pharmacocinétique non linéaire très variable qui est principalement due au métabolisme polymorphe CYP2C19. Après administration par voie orale et intraveineuse, le voriconazole est entièrement métabolisé en métabolites inactifs dont voriconazole *N*-oxyde, voriconazole 4-hydroxy et voriconazole dihydroxy. Le voriconazole et son métabolite majeur (voriconazole *N*-oxyde) sont présents quantitativement dans le sérum²⁰, tandis que les métabolites hydroxylés sont facilement excrétés dans l'urine. La concentration de métabolite *N*-oxyde ne dépasse généralement pas celle du médicament parent. La pharmacocinétique du voriconazole peut être davantage influencée par d'autres enzymes qui métabolisent les médicaments et les différences selon l'âge du métabolisme des médicaments.

Métabolite

La réactivité croisée du métabolite voriconazole *N*-oxyde (5,0 µg/ml ou 10,0 µg/ml) dans l'essai ARK Voriconazole II Assay n'était pas cliniquement significative (réactivité croisée ≤ 3,0 %) lors des tests en l'absence (0,0 µg/ml) ou en présence de voriconazole (1,0 µg/ml ou 5,0 µg/ml) dans le sérum humain.

| VRZ <i>N</i> -oxyde (µg/ml) | Voriconazole mesuré en l'absence/présence de métabolite (µg/ml) | | |
|-----------------------------|---|----------------------------------|----------------------------------|
| | Voriconazole absent (0,0 µg/ml) | Voriconazole présent (1,0 µg/ml) | Voriconazole présent (5,0 µg/ml) |
| 0,0 | 0,00 | 1,06 | 4,99 |
| 5,0 | 0,04 | 1,17 | 4,96 |
| 10,0 | 0,10 | 1,23 | 5,29 |

Réactivité croisée

Les composés mentionnés ci-après n'ont pas interféré avec l'essai ARK Voriconazole II Assay lors des tests en l'absence (0,0 µg/ml) ou en présence de voriconazole (1,0 µg/ml et 5,0 µg/ml). Les niveaux testés étaient équivalents ou supérieurs aux concentrations physiologiques ou pharmacologiques maximales. Les concentrations en voriconazole des prélèvements contenant une substance interférente ont été comparées au niveau de voriconazole dans un contrôle sérique normal.

| Composé | Concentration (µg/ml) | Composé | Concentration (µg/ml) |
|--------------------------|-----------------------|------------------|-----------------------|
| Abacavir | 30 | Lopinavir | 30 |
| Acétaminophène | 200 | Lorazépam | 10 |
| Alprazolam | 5 | Maraviroc | 10 |
| Amikacine | 100 | Méropénem | 500 |
| Amphotéricine | 100 | Méthotrexate | 100 |
| Amprénavir | 30 | Métronidazole | 200 |
| Atazanavir | 30 | Micafongine | 300 |
| Atovaquone | 100 | Morphine | 10 |
| Bendamustine | 30 | Acide | 40 |
| Bosutinib | 100 | Nelfinavir | 30 |
| Céfépime | 500 | Névirapine | 30 |
| Ceftazidime | 500 | Olanzapine | 10 |
| Ciprofloxacine | 100 | Pénicilline V | 100 |
| Citalopram | 10 | Pipéracilline | 500 |
| Clonazépam | 10 | Posaconazole | 20 |
| Codéine | 10 | Prednisolone | 200 |
| Sodium de colistiméthate | 100 | Ritonavir | 30 |
| Cyclosporine A | 40 | Sirolimus | 10 |
| Darunavir | 30 | Stavudine | 30 |
| Dasatinib | 100 | Tazobactam | 100 |
| Éfavirenz | 30 | Tacrolimus | 10 |
| Emtricitabine | 30 | Ténofovir | 30 |
| Érythromycine | 200 | Tipranavir | 30 |
| Fluconazole | 30 | Tobramycine | 100 |
| Fosamprénavir | 30 | Triméthoprim | 50 |
| Gabapentine | 100 | Sulfaméthoxazole | 400 |
| Gentamycine | 100 | Vancomycine | 250 |
| Itraconazole | 20 | Vincristine | 100 |
| Lamivudine | 30 | Zolpidem | 30 |

13 Références

1. Prescribing information. 2011. VFEND. Pfizer Inc. New York, NY. http://www.pfizer.com/products/rx/rx_product_vfend.jsp

2. Park, W.B. et al. 2012. The effect of therapeutic drug monitoring on safety and efficacy of voriconazole in invasive fungal infections: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* **55**:1080-1087.
3. Ashbee, H. R. et al. 2014. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: Guidelines from the British Society for Medical Mycology. *J Antimicrob Chemother* **69**:1162-1176.
4. Hamada, Y. et al. 2013. Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of voriconazole: a consensus review of the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring. *J Infect Chemother* **19**:381-392.
5. Walsh, T.J. et al. 2008. Treatment of aspergillosis: Clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* **46**:327-360.
6. Bruggemann, R. J. et al. 2008. Therapeutic drug monitoring of voriconazole. *Ther Drug Monit* **30**:403-411.
7. Pascual, A. et al. 2008. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clin Infect Dis* **46**:201-211.
8. Thompson, G. R. and J. S. Lewis. 2010. Pharmacology and clinical use of voriconazole. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* **6**:83-94.
9. Hyland, R. 2003. Identification of the cytochrome P450 enzymes involved in the N-oxidation of voriconazole. *Drug Metab Dispos* **31**:542-547.
10. Murayama, N. et al. 2007. Roles of CYP3A4 and 2C19 in methyl hydroxylated and N-oxidized metabolite formation from voriconazole, a new anti-fungal agent, in human liver microsomes. *Biochem Pharmacol* **73**:2020-2026.
11. Weiss, J. et al. 2009. CYP2C19 genotype is a major factor contributing to the highly variable pharmacokinetics of voriconazole. *J Clin Pharmacol* **49**:196-204.
12. Lee, S. et al. 2012. Effect of CYP2C19 Polymorphism on the pharmacokinetics of voriconazole after single and multiple doses in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* **52**:195-203.
13. Trifilio, S. et al. 2005. Voriconazole therapeutic drug monitoring in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* **35**:509-513.
14. Trifilio, S. M. et al. 2009. Serial plasma voriconazole concentrations after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Antimicrob Agents Chemother* **53**:1793-1796.
15. Mitsani, D. et al. 2012. Prospective, observational study of voriconazole therapeutic drug monitoring among lung transplant recipients receiving prophylaxis: Factors impacting levels of and associations between serum

- troughs, efficacy, and toxicity. *Antimicrob Agents Chemother* **56**:2371-2377.
16. Bartelink, I. et al. 2013. Highly variable plasma concentrations of voriconazole in pediatric stem cell transplantation patients. *Antimicrob Agents Chemother* **57**:235-240.
 17. Chen, J. et al. 2012. Therapeutic drug monitoring of voriconazole in children. *Ther Drug Monit* **34**:77-84.
 18. Kang, M. K. et al. 2014. Voriconazole therapeutic drug monitoring is necessary for children with invasive fungal infection. *Korean J Pediatr Inf Dis* **21**:9-21.
 19. Bablok, W. et al. 1988. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry. Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* **26**:783 – 790.
 20. Geist, M. J. P. et al. 2013. Steady state pharmacokinetics and metabolism of voriconazole in patients. *J Antimicrob Chemother* **68**:2592-2599.

14 Marques commerciales

ARKTM est une marque commerciale de ARK Diagnostics, Inc.

Tous les autres noms de marque ou de produit sont des marques commerciales de leurs propriétaires respectifs.



ARK Diagnostics, Inc.
Fremont, CA 94538 États-Unis

Révision: Avril 2023
1600-0385-00FR Rév. 04