

ARKTM Voriconazole II Assay

Leggere attentamente questo foglietto illustrativo di ARK Diagnostics, Inc. prima di effettuare il dosaggio ARK Voriconazole II Assay ed attenersi scrupolosamente alle istruzioni ivi riportate. L'affidabilità dei risultati analitici è garantita soltanto se le istruzioni del foglietto illustrativo vengono seguite attentamente. Il sistema di analisi del dosaggio ARK Voriconazole II Assay comprende kit analitici per il dosaggio ARK Voriconazole II Assay, il calibratore ARK Voriconazole II Calibrator e il controllo ARK Voriconazole II Control forniti separatamente.

Servizio Clienti














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



Emergo Europe
 Prinsessegracht 20
 2514 AP The Hague
 The Netherlands

Legenda dei simboli utilizzati

| | | | |
|---|---|--|-----------------------------------|
|  | Codice del lotto |  YYYY-MM-DD | Utilizzare entro/Data di scadenza |
|  | Numero di catalogo |  | Fabbricante |
|  | Mandatario |  | Marchio CE |
|  | Dispositivo medico-diagnostico <i>in vitro</i> |  | Limiti di temperatura |
|  | Consultare le istruzioni per l'uso |   | Reagente 1/Reagente 2 |
| Rx Only | Uso consentito esclusivamente su prescrizione | | |

1 Denominazione

ARKTM Voriconazole II Assay

2 Finalità d'uso

ARK Voriconazole II Assay è un immunodosaggio enzimatico omogeneo previsto per la determinazione quantitativa di voriconazolo in campioni di siero umano con analizzatori di chimica clinica automatizzati. I risultati ottenuti vengono utilizzati per il monitoraggio dei livelli di voriconazolo per garantire l'adeguatezza della terapia. *Il dosaggio deve essere usato soltanto unitamente alle informazioni ottenute mediante valutazioni cliniche e altre procedure diagnostiche.*

Attenzione: conformemente alla normativa federale statunitense, la vendita del presente dispositivo è riservata esclusivamente ai medici o su prescrizione medica.

3 Riassunto e spiegazione del test

Il voriconazolo (VFEND[®], Pfizer) è un agente antimicotico triazolico, la cui denominazione chimica è (2R,3S)-2-(2,4-difluorofenil-3-(5-fluoro-4-pirimidinil)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-butanol.¹

VFEND è un farmaco antimicotico triazolico indicato per il trattamento di:

- aspergillosi invasiva
- candidemia (in pazienti non neutropenici) e candidosi disseminata su pelle, addome, reni, parete vescicale e ferite
- candidosi esofagea
- gravi infezioni causate da *Scedosporium apiospermum* e *Fusarium* spp. incluso *Fusarium solani*, in pazienti intolleranti o refrattari ad altra terapia

4 Principi del metodo

ARK Voriconazole II Assay è un immunodosaggio omogeneo basato sul principio di competizione tra il farmaco presente nel campione e il voriconazolo marcato con l'enzima glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PDH) per il legame con il reagente anticorpo. Quando quest'ultimo si lega all'anticorpo, l'attività enzimatica diminuisce. In presenza del farmaco nel campione, l'attività enzimatica aumenta ed è direttamente proporzionale alla concentrazione del farmaco. L'enzima attivo converte il coenzima nicotinamide adenina dinucleotide (NAD) in NADH, misurato spettrofotometricamente come velocità di cambiamento dell'assorbanza. La G6PDH nel siero endogeno non interferisce con i risultati poiché il

coenzima NAD agisce unicamente con l'enzima batterico usato nel dosaggio.

5 Reagenti

| REF | Descrizione del prodotto | Quantità/Volume |
|--------------|---|-----------------|
| 5030-0001-01 | ARK Voriconazole II Assay Reagente R1 – Anticorpo/Substrato Anticorpi policlonali di coniglio anti-voriconazolo, glucosio-6-fosfato, nicotinamide adenina dinucleotide, sieroalbumina bovina, sodio azoturo e stabilizzanti | 1 x 28 mL |
| | Reagente R2 – Enzima Voriconazolo marcato con G6PDH batterica, tampone, sieroalbumina bovina, sodio azoturo e stabilizzanti | 1 x 14 mL |

Manipolazione e conservazione dei reagenti

I reagenti del dosaggio ARK Voriconazole II Assay vengono forniti in stato liquido, pronti per l'uso e possono essere utilizzati immediatamente dopo essere stati tolti dal frigorifero. Quando non vengono utilizzati, i reagenti devono essere conservati a 2-8°C, in posizione verticale e chiusi ermeticamente con il tappo. Se conservati secondo le istruzioni, i reagenti si mantengono stabili fino alla data di scadenza stampata sull'etichetta. Non congelare i reagenti. Evitare l'esposizione prolungata a temperature superiori a 32°C. **Se i reagenti non vengono conservati correttamente, le prestazioni del dosaggio possono risultare compromesse.** In base ai dati disponibili, i reagenti si mantengono stabili fino a 60 giorni se conservati all'interno dello strumento.

I prodotti ARK Voriconazole contengono ≤0,09% di sodio azoturo. A titolo precauzionale, le tubazioni e la strumentazione interessate devono essere risciacquate adeguatamente con acqua, per ridurre il possibile accumulo di azidi metalliche esplosive. Non è richiesta alcuna precauzione particolare per la manipolazione degli altri componenti del dosaggio.

6 Avvertenze e precauzioni

- Per uso diagnostico *in vitro*. Uso consentito esclusivamente su prescrizione.
- I reagenti **R1** e **R2** sono forniti come kit combinato e non devono essere utilizzati in modo intercambiabile con i reagenti contrassegnati da numeri di lotto differenti.
- I reagenti contengono ≤0,09% di sodio azoturo.
- Il dosaggio deve essere usato soltanto unitamente alle informazioni ottenute mediante valutazioni cliniche e altre procedure diagnostiche.

7 Prelievo e preparazione dei campioni per l'analisi

- Va utilizzato un campione di siero. Un campione in condizioni di equilibrio dinamico, con livelli minimi (pre-dose) è in genere ritenuto il più idoneo per il monitoraggio terapeutico del voriconazolo. Annotare l'ora del prelievo di sangue dall'ultima dose.
- Il prelievo di sangue deve essere eseguito utilizzando provette dedicate compatibili per l'uso con il monitoraggio terapeutico dei farmaci (TDM).
- Evitare la formazione di schiuma e ripetuti cicli di congelamento/scongelo per assicurare l'integrità del campione da quando viene prelevato fino a quando viene sottoposto al test.
- La fibrina, i globuli rossi ed altre sostanze particolate possono dare luogo a risultati errati. Assicurare un'adeguata centrifugazione.
- I campioni chiarificati possono essere conservati fino a una settimana a 2-8°C. Se il test verrà eseguito oltre questo intervallo di tempo, i campioni devono essere conservati congelati ($\leq -20^{\circ}\text{C}$) fino a quattro settimane prima di essere sottoposti all'analisi. Ridurre al minimo i cicli di congelamento-scongelo.
- **Trattare tutti i campioni dei pazienti come potenzialmente infettivi.**

8 Procedura

Materiali forniti

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

Materiali necessari – forniti a parte

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

Quality Controls – ARK Voriconazole II Control – **REF** 5030-0003-01

Strumenti

È possibile che i reagenti **R1** e **R2** debbano essere trasferiti in un contenitore del reagente specifico per l'analizzatore, prima dell'uso. Evitare la contaminazione crociata tra **R1** e **R2**.

Sequenza analitica

Per l'esecuzione o la calibrazione del dosaggio fare riferimento al manuale d'impiego e alla scheda tecnica specifici dello strumento.

Calibrazione

Eseguire la procedura di calibrazione completa (a 6 punti) utilizzando i calibratori ARK Voriconazole II Calibrator A, B, C, D, E e F; analizzare i calibratori in duplicato. Verificare la curva di calibrazione con almeno due livelli dei controlli di qualità, conformemente al piano per l'assicurazione della qualità stabilito dal proprio laboratorio. CAL A è il bianco di calibrazione.

Ripetere la calibrazione ogni qualvolta venga utilizzato un nuovo lotto di reagenti o se indicato dai risultati del controllo di qualità (v. sezione Controllo di qualità sottostante). Sono necessari risultati accettabili del controllo di qualità per validare una nuova curva di calibrazione. Se viene utilizzato un nuovo kit di reagenti recanti lo stesso numero di lotto, validare il sistema analizzando i controlli.

Sulla base dei dati disponibili una curva di calibrazione memorizzata è valida per almeno 30 giorni.

Controllo di qualità (CQ)

Spetta ai laboratori stabilire le procedure CQ per il dosaggio ARK Voriconazole II Assay. Tutti i controlli di qualità e i test devono essere eseguiti in conformità alle disposizioni locali e/o nazionali o ai requisiti per l'accreditamento. Assicurarsi che i risultati del controllo di qualità soddisfino i criteri di accettazione prima di riportare i risultati dei pazienti.

Le buone pratiche di laboratorio prevedono l'analisi di almeno due livelli di controlli di qualità (punti decisionali medici basso ed elevato) ogniqualvolta vengono analizzati i campioni del paziente e quando viene eseguita la calibrazione. Esaminare i valori dei controlli per individuare eventuali tendenze o variazioni. Qualora vengano rilevate tendenze o scostamenti, o se il recupero del controllo non rientra nel range specificato, controllare tutti i parametri operativi conformemente alle procedure di qualità del laboratorio clinico. Contattare il Servizio Clienti per assistenza.

Protocollo di diluizione manuale

L'intervallo di misurazione del dosaggio ARK Voriconazole II Assay è compreso tra 0,5 e 14,0 µg/mL. I campioni contenenti concentrazioni di voriconazolo più elevate (>14,0 µg/mL) vengono analizzati dopo essere stati diluiti, in modo che rientrino nel range specificato. Diluire i campioni con il calibratore zero (CAL A). Si consiglia un fattore di diluizione 1:4. Moltiplicare il risultato ottenuto dal dosaggio per il fattore di diluizione.

Fattore di diluizione manuale = $\frac{\text{Volume di campione} + \text{Volume di CAL A}}{\text{Volume di campione}}$

9 Risultati

Riportare i risultati espressi nelle unità µg/mL o µmol/L. Per convertire i risultati di voriconazolo da µg/mL a µmol/L, moltiplicare µg/mL per 2,863. Il valore di voriconazolo ottenuto con questo dosaggio deve essere utilizzato congiuntamente ad altre informazioni cliniche. Per eventuali codici di errore dei risultati fare riferimento al manuale d'impiego specifico dello strumento.

Un range terapeutico per il voriconazolo non è stato ben definito. Il range di riferimento proposto è compreso tra 1,0 µg/mL e 5,5 µg/mL.² *Il dosaggio deve essere usato soltanto unitamente alle informazioni ottenute mediante valutazioni cliniche e altre procedure diagnostiche. Consultare la sezione "Valori previsti".*

10 Limiti della procedura

Questo dosaggio è previsto per l'uso con siero; fare riferimento alla sezione "**Prelievo e preparazione dei campioni per l'analisi**". È generalmente buona norma utilizzare sempre lo stesso metodo (e la stessa matrice) per il singolo paziente a causa della possibile variabilità da metodo a metodo. Consultare la sezione "**Valori previsti**" sottostante.

11 Valori previsti

Un range terapeutico per il voriconazolo non è stato ben definito. Il range di riferimento proposto è compreso tra 1,0 µg/mL e 5,5 µg/mL.² Per ottenere concentrazioni in equilibrio dinamico sono necessari da 5 a 7 giorni di trattamento. Le linee guida per la pratica³⁻⁵ sostengono il monitoraggio terapeutico dei farmaci (TDM) e ne raccomandano l'applicazione clinica⁶⁻⁸ alla luce dell'elevata variazione inter-individuo e intra-individuo del metabolismo⁹⁻¹⁰ del voriconazolo, della farmacocinetica non lineare e del polimorfismo del gene CYP2C19.¹¹⁻¹² Il trattamento con voriconazolo è stato impiegato per l'infezione micotica invasiva e la profilassi nei pazienti sottoposti a trapianto.¹³⁻¹⁵ Prestare attenzione ai requisiti per uso pediatrico, poiché il metabolismo nei bambini può essere diverso rispetto agli adulti.¹⁶⁻¹⁸

Il dosaggio delle concentrazioni di voriconazolo non deve costituire l'unico strumento per la gestione terapeutica del farmaco. Il dosaggio deve essere usato unitamente alle informazioni ottenute mediante valutazioni cliniche e altre procedure diagnostiche. Il personale medico deve monitorare attentamente i pazienti durante la terapia e nel corso delle regolazioni del dosaggio.

12 Caratteristiche specifiche di prestazione

Ciascun laboratorio è tenuto a verificare le prestazioni usando i parametri stabiliti per il proprio analizzatore. Le caratteristiche di prestazione illustrate di seguito sono state ottenute con un sistema Roche cobas[®] c 501.

Sensibilità

Limite di quantificazione (LOQ)

Le seguenti caratteristiche sono state determinate secondo le linee guida del protocollo CLSI EP17-A2 per il dosaggio ARK Voriconazole II Assay. Le prestazioni specifiche dell'analizzatore possono variare.

| Criterio | Concentrazione di voriconazolo (µg/mL) |
|--|---|
| Limite del bianco (LoB); N = 60 $\mu\text{B} + 1,645 \text{ DS}$, laddove $\text{DS} = 0,002$ | 0,003 |
| Limite di rilevazione (LoD); N = 60 $\text{LoB} + 1,652 \text{ DS}$, laddove $\text{DS} = 0,023$ | 0,04 |
| Limite di quantificazione (LoQ); N = 40 $\text{LoQ} - 2 \text{ DS} > \text{LoD}$ con valori accettabili per il recupero e la linearità | 0,50 |

Ciascun laboratorio è tenuto a determinare i criteri di riportabilità delle concentrazioni di voriconazolo. La seguente indicazione del CLSI EP17-A2 può essere un riferimento appropriato:

| | |
|--|---|
| Risultato \leq LoB | riportare come “non rilevato; concentrazione < LoD” |
| $\text{LoB} < \text{Risultato} < \text{LoQ}$ | riportare come “analita rilevato; concentrazione < LoQ” |
| Risultato \geq LoQ | riportare il risultato come misurato |

Riassunto di voriconazolo medio e precisione per campioni LoB/LoD/LoQ:
il siero umano prelevato da 20 soggetti (pazienti non trattati con voriconazolo) è stato analizzato una volta al giorno per 3 giorni (n = 60) per determinare la riproducibilità del bianco. Sono stati creati pool di siero umano prelevato da soggetti trattati con voriconazolo per ottenere concentrazioni di voriconazolo pari a 0,20, 0,30, 0,40, 0,50 e 0,70 µg/mL come determinato in base a LC-MS/MS. Sono stati analizzati venti replicati di 0,20 µg/mL al giorno per 3 giorni (n = 60). Otto replicati sono stati analizzati una volta al giorno per 5 giorni (n = 40) per le rimanenti concentrazioni di voriconazolo positive. Tutti i campioni sono stati analizzati con 3 differenti lotti di ARK Voriconazole II Assay. Il limite di quantificazione LoQ (0,5 µg/mL) è stato assicurato per ciascun lotto.

| | 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 |

Table translation

Lot 1 = Lotto 1

Lot 2 = Lotto 2

Lot 3 = Lotto 3

Level (µg/mL) = Livello (µg/mL)

Mean = Media

RMSSD = RMSSD

%CV = CV%

Lot Average: Media lotti

Intervallo di misurazione

L'intervallo di misurazione del dosaggio ARK Voriconazole II Assay è compreso tra 0,5 e 14,0 µg/mL. I campioni contenenti concentrazioni di voriconazolo più elevate (>14,0 µg/mL) possono essere analizzati dopo essere stati diluiti, in modo che rientrino nel range specificato per un risultato quantitativo o altrimenti riportati come rilevati oltre il range di misurazione. Fare riferimento alla **sezione 8 Procedura - Protocollo di diluizione manuale**.

Recupero

Il recupero analitico è stato valutato aggiungendo voriconazolo concentrato a siero umano negativo per il voriconazolo. Un concentrato stock di voriconazolo in metanolo è stato aggiunto volumetricamente a siero umano negativo per il voriconazolo, per ottenere le concentrazioni di farmaco dell'intervallo del dosaggio. Sono stati analizzati sei replicati di ciascun campione. È stata calcolata la media dei risultati, che sono stati confrontati con la concentrazione target e con il recupero percentuale calcolato.

$$\text{Recupero (\%)} = \frac{100 \times \text{concentrazione media recuperata}}{\text{concentrazione teorica}}$$

| Concentrazione teorica (µg/mL) | Concentrazione media recuperata (µg/mL) | Recupero (%) |
|---------------------------------------|--|---------------------|
| 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 |

Recupero medio (%): 98,0

Linearità

Sono stati condotti degli studi di linearità, come raccomandato nel protocollo EP6-A del CLSI/NCCLS. È stato preparato un campione di siero contenente 20,0 µg/mL di voriconazolo e sono state eseguite delle diluizioni proporzionali con siero umano negativo per il voriconazolo. La linearità a diluizioni specifiche è stata considerata accettabile se la differenza percentuale era pari al ±10% rispetto al valore di regressione del 1° e del 2° ordine previsto o ≤ 0,2 µg/mL a concentrazioni ≤ 2,0 µg/mL. È stata dimostrata una relazione lineare tra 0,5 e 16,0 µg/mL ($y = 1,0209x - 0,0416$).

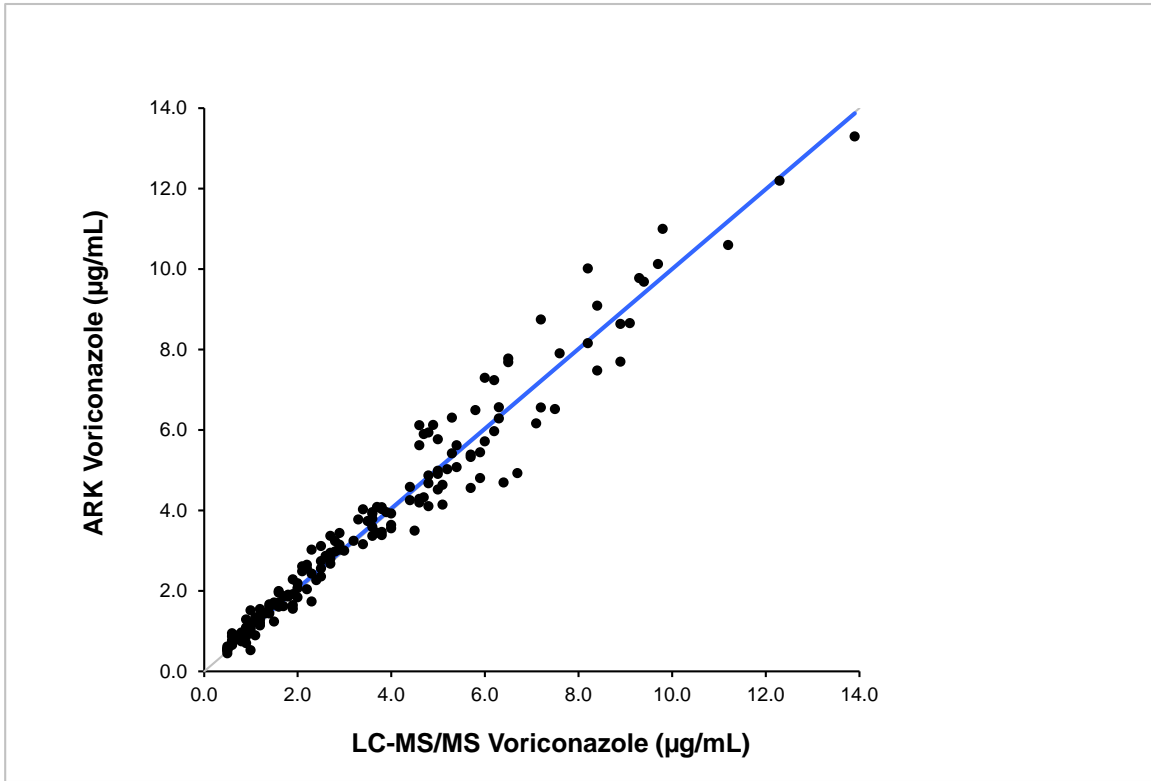
| Nominale (µg/mL) | Risultati ottenuti (µg/mL) | Risultati previsti 1° ordine | Risultati previsti 2° ordine | Differenza |
|---------------------|----------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|------------|
| 0,0 | 0,00 | -0,04 | 0,02 | N/A |
| 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 | N/A | N/A | N/A |

*superiore all'intervallo di misurazione

Confronto dei metodi

Sono stati eseguiti degli studi sul confronto dei metodi usando il protocollo EP9-A3 del CLSI come riferimento. I risultati ottenuti con il dosaggio ARK Voriconazole Il Assay sono stati confrontati con i risultati ottenuti mediante LC-MS/MS. L'analisi di regressione di Passing-Bablok è stata eseguita su 165 campioni di siero con concentrazioni di voriconazolo mediante LC-MS/MS comprese tra 0,5 µg/mL e 13,9 µg/mL. Le statistiche di regressione di Passing-Bablok¹⁹ sono riportate di seguito (con limiti di confidenza al 95%).

| | | |
|---|------|---------------|
| Pendenza | 0,99 | (0,96 - 1,03) |
| Intercetta y | 0,08 | (0,04 - 0,17) |
| Coefficiente di correlazione (r ²) | 0,96 | (0,94 - 0,97) |
| Numero di campioni | 165 | |



Graphic translation

ARK Voriconazole (µg/mL) = Dosaggio ARK Voriconazole (µg/mL)

LC/MS/MS Voriconazole (µg/mL) = Voriconazolo LC/MS/MS

Precisione

La precisione è stata determinata in base a quanto descritto nel protocollo EP5-A3 del CLSI. Per lo studio sono stati utilizzati i controlli a tre livelli e tre campioni di voriconazolo in siero umano proveniente da pool. Ciascun livello è stato analizzato in quadruplicato due volte al giorno per 20 giorni. Ciascuna analisi giornaliera è stata eseguita ad almeno due ore di distanza dalla precedente. È stato eseguito il calcolo della DS e del CV percentuale intra-dosaggio, inter-giornaliero e totale. I risultati sono illustrati nella tabella sottostante. Criteri di accettazione: CV totale $\leq 10\%$.

| Campione | N | Media (µg/mL) | Ripetibilità intra- dosaggio | | Inter- dosaggi | | Inter- giornaliero | | Riproducibilità totale | |
|-----------------------------|-----|------------------|------------------------------------|-----------|-------------------|-----------|-----------------------|-----------|---------------------------|-----------|
| | | | DS | CV (%) | DS | CV (%) | DS | CV (%) | DS | CV (%) |
| ARK Voriconazole II Control | | | | | | | | | | |
| BASSO | 160 | 1,03 | 0,047 | 4,6 | 0,030 | 2,9 | 0,022 | 2,1 | 0,051 | 4,9 |
| MEDIO | 160 | 4,91 | 0,194 | 3,9 | 0,124 | 2,5 | 0,101 | 2,1 | 0,209 | 4,3 |
| ALTO | 160 | 9,39 | 0,394 | 4,2 | 0,242 | 2,6 | 0,207 | 2,2 | 0,426 | 4,5 |
| Siero umano | | | | | | | | | | |
| BASSO | 160 | 1,02 | 0,043 | 4,2 | 0,029 | 2,8 | 0,024 | 2,4 | 0,047 | 4,6 |
| MEDIO | 160 | 5,03 | 0,182 | 3,6 | 0,149 | 3,0 | 0,111 | 2,2 | 0,217 | 4,3 |
| ALTO | 160 | 9,80 | 0,334 | 3,4 | 0,286 | 2,9 | 0,221 | 2,3 | 0,407 | 4,2 |

Il siero è stato prelevato da pazienti trattati con voriconazolo e raccolto in pool per preparare tre livelli di concentrazione. Ciascun livello è stato analizzato in quadruplicato due volte al giorno per 5 giorni. Ciascuna analisi giornaliera è stata eseguita ad almeno due ore di distanza dalla precedente. L'analisi è stata eseguita con tre lotti indipendenti di ARK Voriconazole II Assay. La precisione totale è risultata compresa tra il 3,3 e il 6,9 CV% tra tutti i livelli e lotti analizzati.

| Campione | N | Media (µg/mL) | Ripetibilità intra- dosaggio | | Inter- dosaggi | | Inter- giornaliero | | Riproducibilità totale | |
|----------|----|------------------|------------------------------------|-----------|-------------------|-----------|-----------------------|-----------|---------------------------|-----------|
| | | | DS | CV (%) | DS | CV (%) | DS | CV (%) | DS | CV (%) |
| Lotto 1 | | | | | | | | | | |
| BASSO | 40 | 1,03 | 0,053 | 5,2 | 0,041 | 4,0 | 0,032 | 3,1 | 0,062 | 6,0 |
| MEDIO | 40 | 4,95 | 0,237 | 4,8 | 0,095 | 1,9 | 0,077 | 1,6 | 0,243 | 4,9 |
| ALTO | 40 | 10,58 | 0,660 | 6,2 | 0,391 | 3,7 | 0,360 | 3,4 | 0,728 | 6,9 |
| Lotto 2 | | | | | | | | | | |
| BASSO | 40 | 0,96 | 0,040 | 4,2 | 0,045 | 4,7 | 0,038 | 3,9 | 0,058 | 6,0 |
| MEDIO | 40 | 4,80 | 0,271 | 5,7 | 0,106 | 2,2 | 0,064 | 1,3 | 0,271 | 5,7 |
| ALTO | 40 | 10,69 | 0,574 | 5,4 | 0,296 | 2,8 | 0,252 | 2,4 | 0,604 | 5,7 |
| Lotto 3 | | | | | | | | | | |
| BASSO | 40 | 0,99 | 0,030 | 3,1 | 0,018 | 1,8 | 0,011 | 1,1 | 0,033 | 3,3 |
| MEDIO | 40 | 4,76 | 0,186 | 3,9 | 0,085 | 1,8 | 0,060 | 1,3 | 0,186 | 3,9 |
| ALTO | 40 | 10,50 | 0,625 | 6,0 | 0,321 | 3,1 | 0,299 | 2,8 | 0,677 | 6,5 |

Sostanze interferenti

Sono stati condotti studi sulle sostanze interferenti usando il protocollo EP7-A2 del CLSI come riferimento. Sono state analizzate concentrazioni clinicamente elevate delle seguenti sostanze potenzialmente interferenti nel siero con livelli noti di voriconazolo (1,0 e 5,0 µg/mL). Ciascun campione è stato analizzato usando il dosaggio ARK Voriconazole II Assay e un controllo sierico di voriconazolo. La misurazione di voriconazolo ha dato luogo ad un errore ≤10% con i livelli di sostanze interferenti testate.

| Sostanza interferente | Concentrazione della sostanza interferente | Recupero (%) | |
|----------------------------|--|---------------------------|---------------------------|
| | | 1,0 µg/mL di voriconazolo | 5,0 µg/mL di voriconazolo |
| Albumina | 12 g/dL | 104,5 | 98,8 |
| Bilirubina - coniugata | 70 mg/dL | 99,4 | 99,7 |
| Bilirubina - non coniugata | 70 mg/dL | 103,4 | 95,9 |
| Colesterolo | 617 mg/dL | 95,8 | 98,3 |
| Gammaglobuline | 12 g/dL | 106,3 | 97,9 |
| Emoglobina | 1000 mg/dL | 103,0 | 93,5 |
| Fattore reumatoide | 1000 IU/mL | 103,5 | 100,1 |
| Trigliceridi | 1000 mg/dL | 107,2 | 99,2 |
| Acido urico | 30 mg/dL | 105,5 | 96,2 |

Specificità

Metabolismo

Il voriconazolo presenta una farmacocinetica non lineare ed altamente variabile, principalmente dovuta al metabolismo polimorfico del gene CYP2C19. Dopo la somministrazione orale o endovenosa, il voriconazolo è ampiamente metabolizzato in metaboliti inattivi, inclusi il voriconazolo *N*-ossido, il 4-idrossi-voriconazolo e il di-idrossi-voriconazolo. Il voriconazolo e il suo metabolita principale, il voriconazolo *N*-ossido, sono presenti quantitativamente nel siero²⁰, mentre i metaboliti idrossilati vengono rapidamente escreti nelle urine. La concentrazione del metabolita *N*-ossido non supera generalmente la concentrazione del farmaco originario. La farmacocinetica del voriconazolo può essere inoltre influenzata da altri enzimi farmaco-metabolizzanti e dalle differenze nel metabolismo del farmaco legate all'età.

Metabolita

La reattività crociata del metabolita voriconazolo *N*-ossido (5,0 µg/mL o 10,0 µg/mL) nel dosaggio ARK Voriconazole II Assay non è risultata clinicamente significativa (reattività crociata ≤ 3,0%) se l'analisi è stata eseguita in assenza (0,0 µg/mL) o presenza di voriconazolo (1,0 µg/mL o 5,0 µg/mL) nel siero umano.

| Voriconazolo N-ossido($\mu\text{g/mL}$) | Voriconazolo misurato in assenza/presenza del metabolita ($\mu\text{g/mL}$) | | |
|---|---|---|---|
| | Voriconazolo assente (0,0 $\mu\text{g/mL}$) | Voriconazolo presente (1,0 $\mu\text{g/mL}$) | Voriconazolo presente (5,0 $\mu\text{g/mL}$) |
| 0,0 | 0,00 | 1,06 | 4,99 |
| 5,0 | 0,04 | 1,17 | 4,96 |
| 10,0 | 0,10 | 1,23 | 5,29 |

Reattività crociata

Le sostanze sottoelencate non hanno evidenziato interferenze con il dosaggio ARK Voriconazole II Assay se analizzate in assenza (0,0 $\mu\text{g/mL}$) o presenza di voriconazolo (1,0 $\mu\text{g/mL}$ e 5,0 $\mu\text{g/mL}$). I livelli analizzati erano pari o superiori alle concentrazioni massime fisiologiche o farmacologiche. Le concentrazioni di voriconazolo nei campioni contenenti sostanze interferenti sono state messe a confronto con i livelli di voriconazolo in un controllo di siero normale.

| Composto | Concentrazione ($\mu\text{g/mL}$) | Composto | Concentrazione ($\mu\text{g/mL}$) |
|------------------------|-------------------------------------|--------------------|-------------------------------------|
| Abacavir | 30 | Lopinavir | 30 |
| Acetaminofene | 200 | Lorazepam | 10 |
| Alprazolam | 5 | Maraviroc | 10 |
| Amikacina | 100 | Meropenem | 500 |
| Amfotericina | 100 | Metotrexate | 100 |
| Amprenavir | 30 | Metronidazolo | 200 |
| Atazanavir | 30 | Micafungin | 300 |
| Atovaquone | 100 | Morfina | 10 |
| Bendamustina | 30 | Acido micofenolico | 40 |
| Bosutinib | 100 | Nelfinavir | 30 |
| Cefepime | 500 | Nevirapina | 30 |
| Ceftazidima | 500 | Olanzapina | 10 |
| Ciprofloxacina | 100 | Penicillina V | 100 |
| Citalopram | 10 | Piperacillina | 500 |
| Clonazepam | 10 | Posaconazolo | 20 |
| Codeina | 10 | Prednisolone | 200 |
| Colistimetato di sodio | 100 | Ritonavir | 30 |
| Ciclosporina A | 40 | Sirolimus | 10 |
| Darunavir | 30 | Stavudina | 30 |
| Dasatinib | 100 | Tazobactam | 100 |
| Efavirenz | 30 | Tacrolimus | 10 |
| Emtricitabina | 30 | Tenofovir | 30 |
| Eritromicina | 200 | Tipranavir | 30 |
| Fluconazolo | 30 | Tobramicina | 100 |
| Fosamprenavir | 30 | Trimetoprim | 50 |
| Gabapentin | 100 | Sulfametossazolo | 400 |

| Composto | Concentrazione (µg/mL) | Composto | Concentrazione (µg/mL) |
|--------------|------------------------|-------------|------------------------|
| Gentamicina | 100 | Vancomicina | 250 |
| Itraconazolo | 20 | Vincristina | 100 |
| Lamivudina | 30 | Zolpidem | 30 |

13 Bibliografia

1. Foglietto illustrativo. 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 Marchi commerciali

ARKTM è un marchio commerciale di ARK Diagnostics, Inc.

Altri marchi o nomi di prodotti sono marchi commerciali dei rispettivi proprietari.



ARK Diagnostics, Inc.
Fremont, CA 94538 USA

Stampato negli Stati Uniti
Revisione Giugno 2018
1600-0385-00IT Rev 03