

## ARK™ Topiramāta tests

ARK Diagnostics, Inc. instrukcija ARK Topiramāta tests pirms lietošanas rūpīgi jāizlasa. Attiecīgi ievērot lietošanas instrukciju. Testa rezultātu ticamību nevar garantēt, ja ir kādas novirzes no šajā lietošanas pamācībā sniegtajiem norādījumiem.












### Klientu serviss

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



Emergo Europe  
Prinsessegracht 20  
2514 AP Hāga  
Nīderlande

### Izmantotie simboli

	Partijas kods	 GGGG-MM-DD	Izlietot līdz/ Derīguma termiņš
	Kataloga numurs		Ražotājs
	Pilnvarotais pārstāvis		CE marķējums
	In Vitro diagnostika Medicīnas ierīce		Temperatūras ierobežojumi
	Skatīt lietošanas instrukcijas	 	Reaģents 1/ Reaģents 2
<b>Rx Only</b>	Lietošana tikai ar recepti		

### 1. Nosaukums

## ARK™ Topiramāta tests

### 2. Paredzētais lietojums

ARK Topiramāta tests ir viendabīga enzīmu imūnanalīze, kas paredzēta kvantitatīvai topiramāta noteikšanai cilvēka serumā vai plazmā ar automatiskiem klīniskās ķīmijas analizatoriem. Iegūtie rezultāti tiek izmantoti topiramāta pārdozēšanas diagnosticēšanai un ārstēšanai, kā arī topiramāta līmeņa kontrolei, lai palīdzētu nodrošināt atbilstošu terapiju.

### 3. Kopsavilkums un testa skaidrojums

Topiramāts (2,3:4,5-Di-O-izopropilidēn-β-D-fruktopiranozes sulfamāts) ir pretkrampju zāles, kas apstiprinātas lietošanai epilepsijas ārstēšanā, un bieži tiek nozīmētas kā monoterapija vai kā viena sastāvdaļa no vairāku pretepilepsijas zāļu terapijām.<sup>1</sup>

### 4. Procedūras principi

ARK Topiramāta tests ir viendabīga imūnanalīze, kas balstīta uz konkurenci starp paraugā esošajām zālēm un ar glikoze-6-fosfāta dehidrogenāzes (G6PDH) enzīmu marķētu topiramātu uz antivielu reaģentu saistīšanās vietām. Kad pēdējais piesaistās antivielai, enzīmu aktivitāte samazinās. Zāļu klātbūtnē no parauga, enzīmu aktivitāte palielinās un ir tieši proporcionāla zāļu koncentrācijai. Aktīvais enzīms pārveido koenzīmu nikotinamīd-adenīn-dinukleotīdu (NAD) par NADH, ko spektrofotometriski mēra kā absorbcijas izmaiņu ātrumu. Endogēnais serums G6PDH neietekmē rezultātus, jo koenzīms NAD darbojas tikai ar testā izmantoto baktēriju enzīmu.

### 5. Reaģenti

REF	Produktu apraksts	Daudzums/Tilpums
5015-0001-00	<b>ARK Topiramāta tests</b> <b>Reaģents [R1] – Antivielas/Substrāts</b> trušu poliklonālās antivielas* pret topiramātu, glikozes-6-fosfāts, nikotinamīda-adenīn dinukleotīds, liellopu seruma albumīns, konservanti un stabilizatori	1 X 28 mL
	<b>Reaģents [R2] – Enzīms</b> Topiramāta epitops, marķēts ar baktēriālu G6PDH, bufersķīdums, liellopu seruma albumīns, konservanti un stabilizatori	1 X 14 mL

\*Antivielas tiek ražotas selektīvi pret topiramāta epitopisko daļu.

### Reaģentu lietošana un uzglabāšana

ARK Topiramāta testa reaģenti ir šķidri, gatavi lietošanai un tos var izmantot tieši no ledusskapja. Kad reaģenti netiek lietoti tos jāuzglabā 2–8°C (36–46°F) temperatūrā, vertikālā stāvoklī un ar cieši noslēgtiem vāciņiem. Reaģenti ir stabili līdz derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes, ja tie tiek uzglabāti atbilstoši norādījumiem. Reaģentus nesasaldēt. Izvairīties no ilgstošas pakļaušanas temperatūrai, kas pārsniedz 32°C (90°F). Nepareiza reaģentu uzglabāšana var ietekmēt testa veikšanu.

### 6. Brīdinājumi un ierobežojumi

- Lietošana In Vitro diagnostikai.
- Reaģenti [R1] un [R2] ir nodrošināti kā saskaņots komplekts un tos nedrīkst mainīt ar reaģentiem ar dažādiem partijas numuriem.

## 7. Parauga iegūšana un sagatavošana analīzei

- Nepieciešams serums vai plazma. Līdzsvara stāvokļa, minimālais (pirmsdozas) paraugs ir vispārīgi pieņemts kā viskonsekventākais priekš topiramāta terapeitiskās zāļu uzraudzības. Jāatzīmē asins ņemšanas laiks kopš pēdējās devas.
- Pilnas asinis izmantot nevar. Ar šo testu var izmantot sekojošos antikoagulantus.
  - Nātrija heparīns
  - Litija heparīns
  - Kālija EDTA
- NELIETOT GĒLA SADALĪTĀJUS.
- Neizraisīt putošanos un izvairīties no atkārtotas sasaldēšanas un atkausēšanas, lai saglabātu parauga integritāti no tā savākšanas brīža līdz tā pārbaudei.
- Fibrīns, sarkanās asins šūnas un citas daļiņas var izraisīt kļūdainu rezultātu. Nodrošiniet pietiekamu centrifugēšanu.
- Atliktus paraugus var uzglabāt līdz vienai nedēļai no 2 līdz 8°C temperatūrā. Ja testēšana tiks atlikta par vairāk nekā vienu nedēļu, paraugus var uzglabāt sasaldētus (≤ -10°C) līdz četrām nedēļām pirms lietošanas. Jāuzmanās ievērot sasaldēšanas un atkausēšanas ciklu skaitu.
- Rīkoties ar visu pacientu paraugiem kā potenciāli infekcioziem.

## 8. Procedūra

### Nodrošinātie materiāli

ARK Topiramāta tests – [REF] 5015-0001-00

### Nepieciešamie materiāli – Nodrošināti atsevišķi

ARK Topiramāta kalibrators – [REF] 5015-0002-00

Kvalitātes kontrole – ARK Topiramāta kontrole – [REF] 5015-0003-00

### Instrumenti

Reaģenti [R1] un [R2] pirms lietošanas var būt jāpārvieto uz analizatoru specifiskiem reaģentu konteineriem. Izvairīties no reaģentu [R1] un [R2] savstarpējas piesārņošanās.

### Testa secība

Lai lietotu vai kalibrētu testu skatīt lietotāja rokasgrāmatu.

### Kalibrācija

Veikt pilnas kalibrācijas (6- punktu) procedūru izmantojot ARK Topiramāta kalibratoru A, B, C, D, E, un F; testa kalibratori divos eksemplāros. Kalibrācija ir nepieciešama katram jaunam reaģentu komplektam ar partijas numuram. Verificēt kalibrācijas līkni ar vismaz diviem kvalitātes kontroles līmeņiem saskaņā ar izveidoto laboratorijas kvalitātes nodrošināšanas plānu. CAL A ir kalibrācijas veidlapa.

### Kad pārkalibrēt

- Ikreiz, kad tiek izmantots jauns reaģentu partijas numurs
- Ikreiz, kad to norāda kvalitātes kontroles rezultāti
- Ikreiz, kad to pieprasa standarta laboratorijas protokoli

### Kvalitātes kontrole (QC)

Laboratorijām jānosaka ARK Topiramāta testam QC procedūras. Visas kvalitātes kontroles prasības un testēšana jāveic saskaņā ar vietējiem, valsts un / vai federālajiem noteikumiem vai akreditācijas prasībām.

Laba laboratorijas prakse liecina, ka katru dienu jāpārbauda vismaz divi kvalitātes kontroles līmeņi (zemas un augstas medicīniskās izvēles punkti) un katru reizi jāveic kalibrēšana. Pārbaudiet kontroles vērtības katrai tendencei vai nobīdei. Jā novērota jebkāda tendence vai nobīde vai ja kontrole neatbilst noteiktajam diapazonam, pārskatīt visus darbības parametrus atbilstoši jūsu klīniskās laboratorijas kvalitātes procedūrām. Lai saņemtu papildus palīdzību, sazinieties ar klientu atbalsta servisu.

### Manuālas atšķaidīšanas protokoli

Lai novērtētu zāļu līmeņus, kas pārsniedz 60 µg/mL manuāli atšķaidīt paraugu ar nulles kalibratoru (CAL A). Reizināt iegūto rezultātu ar atšķaidīšanas koeficientu.

$$\text{Manuālas atšķaidīšanas faktors} = \frac{(\text{Parauga tilpums} + \text{CAL A tilpums})}{\text{Parauga tilpums}}$$

## 9. Rezultāti

Rezultātu uzrādīt µg/mL vai µmol/L. Lai pārvērstu rezultātu µg/mL topiramata uz µmol/L topiramata, reizināt µg/mL ar 2.95. Šī testa topiramāta vērtība jāsaista kopā ar citu klīnisko informāciju. Visas rezultātu kļūdas skatiet instrumenta lietotāja rokasgrāmatu.

## 10. Procedūras ierobežojumi

Šis tests ir veidots lietošanai tikai ar serumu vai plazmu. Atgriezties uz sadaļu **Parauga iegūšana un sagatavošana analīzei un ģipāsi darbības raksturojumi**.

## 11. Paredzamās vērtības

Topiramāta terapeitiskais diapazons nav precīzi noteikts. Piedāvātais terapeitiskais diapazons (mazais paraugs) krampju kontrolei ir no 2 līdz 25 µg/mL un pastāv nekonekventa korelācija starp cirkulējoša topiramāta līmeņiem un toksicitāti, nelabvēlīgu ietekmi vai klīnisko efektivitāti.<sup>2</sup> Tāpēc ir pamatoti kontrolēt topiramāta koncentrāciju pacientiem.

Topiramāta medikamentu koncentrācijas jāizmanto kopā ar informāciju, kas pieejama klīniskajos novērtējumos un citās diagnostikas procedūrās. Ārstiem vajadzētu uzmanīgi uzraudzīt pacientus terapijas un dozas pielāgošanas laikā. Farmakokinētika var ļoti atšķirties, ģipāsi lietojot vienlaikus citas zāles, ar vecumu un/vai ar traucētu nieru darbību. Lai gaitā var būt nepieciešami vairāki paraugi, lai noteiktu līdzsvara koncentrāciju atsevišķiem pacientiem.

## 12. Ģipāsi darbības raksturojumi

Dati atspoguļo automātisko klīniskās ķīmijas analizatoru darbību. Katra laboratorija ir atbildīga par veiktspējas pārbaudi, izmantojot instrumenta parametrus, kas noteikti to analizatoram. Sekojošie iegūtie raksturlielumi tika iegūti ar Roche/Hitachi 917 iekārtu

### Jūtīgums

#### Kvantitātes ierobežojumi (LOQ)

LOQ priekš ARK Topiramāta testa tika noteikti saskaņā ar CLSI EP17-A un ir definēta kā zemākā koncentrācija, kurai pieņemama starp-analīzes precizitāte un novērota atjaunošanās (bieži pieņemta ≤20% CV ar ±15% atjaunošanos). LOQ bija noteikts 1.5 µg/mL, un tas var būt atkarīgs no analizatora raksturīgās veiktspējas.

### Testa diapazons

Testa diapazons ir no 1.5 līdz 54.0 µg/mL. Pieņemt rezultātus, kas mazāki par šo diapazonu kā <1.5 µg/mL vai zem analizatora raksturīgā apakšējā LOQ, kas noteikts jūsu laboratorijā. Pieņemt rezultātus, kas virs šī diapazona kā >54.0 µg/mL vai virs analizatora raksturīgā augšējā LOQ, kas noteikts jūsu laboratorijā.

### Atjaunošanās

Precizitāte (analītiskā atjaunošanās) tika noteikta pievienojot koncentrētas topiramāta zāles topiramāta negatīvā cilvēka serumā. Uzkrātais augstas tīrības topiramāta koncentrāts tika pievienots volumetriski topiramāta negatīvam cilvēka serumam, kas atspoguļo zāļu koncentrāciju visā testa diapazonā. Seši katra parauga atkārtojumi tika testēti ar automatizētu klīniskās ķīmijas analizatoru. Tika aprēķināts vidējais rezultāts un salīdzināts ar mērķa koncentrāciju un aprēķināto procentuālo atjaunošanos. Rezultāti redzami zemāk.

$$\% \text{ Atjaunošanās} = \frac{100 \times \text{vidējā atjaunošanās koncentrācija}}{\text{teorētiskā koncentrācija}}$$

Teoretiskā koncentrācija (µg/mL)	Vidējā atjaunošanās koncentrācija (µg/mL)	Atjaunošanās procentuāli
1.5	1.4	95.6
2.5	2.7	106.7
4.0	4.2	104.2
5.0	5.3	106.0
6.0	6.4	106.7
10.0	10.4	103.8
15.0	15.5	103.4
30.0	30.8	102.6
45.0	47.3	105.0
55.0	58.9	107.1

#### Linearitāte

Linearitātes pētījumi tika veikti, kā ieteikts CLSI/NCCLS protokolā EP6-A. Tika sagatavots 60.0 µg/mL seruma paraugs un atšķaidījumi tikai veikti proporcionāli ar topiramāta negatīvu cilvēka serumu. Topiramāta koncentrācijas diapazons bija no 0.6 līdz 60.0 µg/mL. Linearitāte pie īpašiem atšķaidījumiem tika uzskatīta par pieņemamu, ja procentuālā starpība bija ±10% starp prognozētajiem 1. un 2. kārtas regresētājiem vērtībām. Lineāra sakarība parādīta starp 1.2 un 54.0 µg/mL. Rezultāti parādīti zemāk.

Paredzamā vērtība (µg/mL)	Rezultāti (µg/mL)	1. kārtas paredzamie rezultāti	2. kārtas paredzamie rezultāti	Starpība % (Pieņemšanas kritērijs: ±10%)
0.6	0.5	0.56	0.46	-18.14
1.2	1.0	1.19	1.10	-7.42
1.8	1.7	1.83	1.75	-4.16
2.4	2.4	2.46	2.40	-2.60
3.0	3.0	3.09	3.04	-1.68
3.6	3.7	3.73	3.69	-1.09
4.2	4.4	4.36	4.33	-0.68
4.8	4.9	4.99	4.98	-0.38
5.4	5.8	5.63	5.62	-0.15
6.0	6.3	6.26	6.26	0.02
12.0	12.9	12.60	12.68	0.64
18.0	18.9	18.94	19.06	0.66
24.0	25.5	25.28	25.41	0.53
30.0	31.4	31.61	31.72	0.33
36.0	37.9	37.95	37.99	0.11
42.0	44.8	44.29	44.23	-0.14
48.0	50.7	50.63	50.43	-0.39
54.0	56.5	56.96	56.60	-0.65
60.0	62.3	63.30	62.73	-0.91

#### Metožu salīdzinājums

Korelācijas pētījumi tika veikti, izmantojot CLSI/NCCLS protokolu EP9-A2. Rezultāti no ARK Topiramāta testa tika salīdzināti ar rezultātiem no komerciāli pieejamās FPIA Imūnānālizēs. Topiramāta koncentrācijas bija diapazonā no 1.5 µg/mL līdz 53.4 µg/mL. Passing-Bablok4 regresijas analīzes rezultāti pētījumam parādīti zemāk.

Slīpums	0.99
y-krustpunkts	0.17
Korelācijas koeficients (r <sup>2</sup> )	0.99
Paraugu skaits	113

#### Precizitāte

Precizitāte tika noteikta kā aprakstīts CLSI/NCCLS protokolā EP5-A2. Pētījumā tika izmantotas trīs-līmeņu topiramātu saturošas kontroles. Katrs līmenis tika testēts četrkārtīgi divreiz dienā kopā 20 dienas. Katru no pārbaudēm dienā šķīra vismaz divas stundas. Tika aprēķināts vidējais, laika posmi starp dienām, kopējais SD un CV procenti. Rezultāti redzami zemāk. Pieņemšanas kritērijs: ≤10% no kopējā CV.

Paraugs	N	Vidējais (µg/mL)	Starp pārbaudēm		Starp dienām		Kopā	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
1	160	2.4	0.08	3.4	0.05	2.0	0.10	4.3
2	160	10.2	0.24	2.4	0.14	1.4	0.28	2.7
3	160	40.2	1.19	2.9	0.64	1.6	1.29	3.2

#### Ietekmējošās vielas

Ietekmējošo vielu pētījumi tika veikti izmantojot CLSI/NCCLS protokolu EP7-A2 kā vadlīniju. Tika novērtētas sekojošo potenciāli ietekmējošo vielu klīniski augstas koncentrācijas serumā ar zināmiem topiramāta līmeņiem (aptuveni 5 un 20 µg/mL). Katrs paraugs tika testēts izmantojot ARK Topiramāta testu, kā arī ar topiramāta seruma kontroli. Topiramāta mērījums traucējošo vielu klātbūtnē, testētajos līmeņos rezultējās ar ≤10% kļūdu.

Ietekmējošā viela	Ietekmējošā koncentrācija
Albumin	12 g/dL
Bilirubin	60 mg/dL
Cholesterol	301 mg/mL
Gamma-Globulin	10 g/dL
Hemoglobin	1000 mg/dL
Heparin	200 units/mL
Rheumatoid Factor	1000 IU/mL
Triglycerides	1105 mg/dL
Uric Acid	25 mg/dL

#### Specifika

Tika testēta savstarpējā aktivitāte zināmiem topiramāta metabolītiem. Tika pārbaudīti arī citi medikamenti, kas tika lietoti kopā ar topiramātu un pretepilepsijas līdzekļiem, lai noteiktu, vai šie savienojumi ietekmē topiramāta koncentrācijas kvantitatīvo noteikšanu, izmantojot ARK Topiramāta testu. Augsta līmeņa savienojumi tika pievienoti seruma maisījumam kas satur zemu (5 µg/mL) un augsto (20 µg/mL) terapeitisko topiramāta līmeni. Paraugi tika analizēti un tika salīdzināti interferentu saturoši topiramāta koncentrācijas ar kontroles serumu.

#### Metabolīti

Topiramāta metabolīti galvenokārt atrodami urīnā pacientiem, kuriem tiek veikta topiramāta terapija.<sup>3</sup> Topiramāta zāļu metabolisms, visticamāk, neietekmēs ARK Topiramāta testa seruma un plazmas rezultātus, jo metabolītu līmenis plazmā parasti nav klīniski nozīmīgs. Šāda metabolīta savstarpējā aktivitāte tika pārbaudīta.

Metabolīts	Metabolīta konc. (µg/mL)	Procentuāla Savstarpējā aktivitāte		Procentuāla interference	
		Zems Topiramāts	Augsts Topiramāts	Zems Topiramāts	Augsts Topiramāts
9-Hydroxy-topiramate	40.0	1.2	1.6	8.6	3.2

### Zāļu interference

Topiramāta-selektīva antiēviela savstarpēji nemijedarbojās ar lielāko daļu no citām pretepilepsijas vai vienlaikus lietotajām citām zālēm. Katra savienojuma augsta koncentrācija tika pievienota parastam cilvēka serumam ar zināmām topiramāta koncentrācijām (aptuveni 5 un 20 µg/mL) un testēti ar topiramāta seruma kontroli. Topiramāta mērījums radīja ≤10% kļūdu traucējošu vielu klātbūtnē pārbaudītajos līmeņos.

Savienojums	Koncentrācija (µg/mL)	Savienojums	Koncentrācija (µg/mL)
Acetaminophen	50	Levetiracetam	200
Acetazolamide	50	Methysergide	100
Alprazolam	20	Metoprolol	100
Amitriptyline	10	Nadolol	150
Acetylsalicylic acid	100	Naproxen	600
Atenolol	50	Nimodipine	100
Caffeine	100	Nortriptyline	10
Carbamazepine	100	Oxcarbazepine	50
Chlorthalidone	100	Phenelzine	15
Clonazepam	50	Phenobarbital	40
Clorazepate	20	Phenytoin	50
Diazepam	50	Primidone	100
Dichlorphenamide	40	Protriptyline	20
Ethosuxamide	500	Salicylic Acid	750
Famotidine	50	Sulfanilamide	2000
Felbamate	500	Tiagabine	200
Flurazepam	20	Tolbutamide	750
Furosemide	10	Valproic Acid	200
Gabapentin	100	Verapamil	100
Hydrochlorothiazide	60	Vigabatrin	150
Ibuprofen	500	Zonisamide	200
Lamotrigine	100		

### 13. Atsauces

1. OrthoMcNeil Pharmaceutical, Inc. *Topamax*® monograph, Raritan, NJ Revision Date August 2004; www.topomax.com
2. Johannessen, S. I. et al. 2003. Therapeutic Drug Monitoring of the Newer Antiepileptic Drugs. *Ther Drug Monit.* **25**:347-63.
3. Britzi M, Perucca E, Soback S. et al. 2005. Pharmacokinetic and Metabolic Investigation of Topiramate Disposition in Healthy Subjects in the Absence and in the Presence of Enzyme Induction by Carbamazepine. *Epilepsia* **46**:378-84.
4. Bablok W, Passing H, Bender R, Schneider B. 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**(11):783-90.

### 14. Preču zīmes

ARK™ ir preču zīme ARK Diagnostics, Inc.

Citi zīmolu vai produktu nosaukumi ir to attiecīgo īpašnieku preču zīmes.

U.S. Patenta nr. 5,952,187