

Test **ARK**TM *Topiramate Assay*

Pred použitím si dôkladne prečítajte tieto písomné informácie spoločnosti ARK Diagnostics, Inc. priložené k testu na stanovenie topiramátu ARK Topiramate Assay. Pokyny uvedené v týchto písomných informáciách priložených k baleniu sa musia dodržiavať. V prípade nedodržania pokynov uvedených v týchto písomných informáciách priložených k baleniu sa nezaručuje spoľahlivosť výsledkov testu.

Zákaznícke centrum



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 Haag
Holandsko

Vysvetlivky použitých symbolov

	Kód šarže	 RRRR- MM-DD	Použiteľné do/dátum expirácie
	Katalógové číslo		Výrobca
	Autorizovaný zástupca		Značka CE
	Diagnostická zdravotnícka pomôcka in vitro		Teplotné obmedzenie
	Pozrite si návod na použitie	 	Reagencia 1/Reagencia 2
Rx Only	Len na lekársky predpis		

1 Názov

Test ARKTM Topiramate Assay

2 Použitie

Test ARK Topiramate Assay je homogénna enzýmová imunoanalýza určená na kvantitatívne stanovenie topiramátu v ľudskom sére alebo plazme pomocou automatizovaných klinických chemických analyzátorov. Získané výsledky sa používajú pri diagnostike a liečbe predávkovania topiramátom a pri monitorovaní hladín topiramátu s cieľom zabezpečiť vhodnú liečbu.

3 Zhrnutie a vysvetlenie testu

Topiramát (2,3:4,5-di-O-izopropylidén-β-D-fruktopyranózosulfamát) je antikonvulzívum schválené na použitie pri liečbe epilepsie a často sa predpisuje ako monoterapia alebo ako jedna zo zložiek liečby viacerými antiepileptikami.¹

4 Princípy metódy

Test ARK Topiramate Assay je homogénna imunoanalýza založená na súťaži o väzbu na reagensiu s protilátkou medzi liečivom vo vzorke a topiramátom označeným enzýmom glukóza-6-fosfátdehydrogenáza (G6PDH). Keďže sa označené liečivo viaže na protilátku, aktivita enzýmu klesá. Ak sa liečivo vo vzorke nachádza, aktivita enzýmu stúpa a je priamo úmerná koncentrácii liečiva. Aktívny enzým konvertuje koenzým nikotínamidadenínindinukleotid (NAD) na NADH, čo možno spektrofotometricky zmerať ako zmenu absorbancie. Endogénna G6PDH v sére s výsledkami neinterferuje, pretože koenzým NAD funguje len s bakteriálnym enzýmom použitým v tomto teste.

5 Reagencie

REF	Opis produktu	Množstvo/objem
5015-0001-00	Test ARK Topiramate Assay Reagencia R1 – protilátka/substrát králičie polyklonálne protilátky* proti topiramátu, glukóza-6-fosfát, nikotínamidadenínindinukleotid, albumín z hovädzieho séra, konzervačné látky a stabilizátory	1 x 28 ml
	Reagencia R2 – enzým topiramátový epitop označený bakteriálnou G6PDH, pufer, albumín z hovädzieho séra, konzervačné látky a stabilizátory	1 x 14 ml

*Protilátky sa vytvárajú selektívne proti epitopovej časti topiramátu.

Zaobchádzanie s reagensiami a ich skladovanie

Reagencie testu ARK Topiramate Assay sa dodávajú v tekutom stave, pripravené na použitie a môžu sa použiť hneď po vybratí z chladničky. Keď sa reagencie nepoužívajú, musia sa uchovávať pri teplote 2 – 8 °C (36 – 46 °F) vo vzpriamenej polohe s pevne utiahnutými uzávermi. Ak sa reagencie skladujú podľa týchto pokynov, sú stabilné až do dátumu expirácie, ktorý je vytlačený na štítku. Reagencie nezmrazujte. Zabráňte dlhšiemu vystaveniu teplotám vyšším ako 32 °C (90 °F). **Nesprávne skladovanie reagensí môže ovplyvniť výkon testu.**

6 Varovania a bezpečnostné opatrenia

- Na **diagnostické použitie in vitro**.
- Reagencie **R1** a **R2** sa dodávajú ako spárovaná súprava a nesmú sa vzájomne zamieňať s reagensiami z iných čísel šarží.

7 Odber vzoriek a príprava na analýzu

- Potrebné je sérum alebo plazma. V stabilnom stave sa vzorka s minimálnou koncentráciou (pred podaním dávky) vo všeobecnosti považuje za najkonzistentnejšiu na terapeutické monitorovanie hladiny topiramátu. Je potrebné zaznamenať čas odberu krvi od poslednej dávky.
- Plná krv sa nemá používať. S týmto testom sa môžu použiť tieto antikoagulanty:
 - heparín sodný,
 - heparín lítny,
 - draselná soľ EDTA.
- **NEPOUŽÍVAJTE SKÚMAVKY S GÉLOVÝM SEPARÁTOROM.**
- Integritu vzorky od jej odberu až po analyzovanie ochránite tak, že zabránite vzniku peny a opakovaným cyklom zmrazenia a rozmrazenia.
- Fibrín, červené krvinky a iné častice môžu spôsobiť chybné výsledky. Zabezpečte dostatočnú centrifugáciu.
- Vyčírené vzorky sa môžu pri teplote 2 až 8 °C skladovať jeden týždeň. Ak sa vzorky neanalyzujú do jedného týždňa, môžu sa pred otestovaním skladovať zmrazené (≤ -10 °C) max. štyri týždne. Je potrebné obmedziť počet cyklov zmrazenia-rozmrazenia.
- **So všetkými vzorkami pacientov zaobchádzajte ako s potenciálne infekčnými.**

8 Postup

Obsah balenia

Test ARK Topiramate Assay – **REF** 5015-0001-00

Potrebný materiál – dodáva sa samostatne

Kalibrátor ARK Topiramate Calibrator – **REF** 5015-0002-00

Vzorky na kontrolu kvality – ARK Topiramate Control – **REF** 5015-0003-00

Prístrojové vybavenie

Reagencie **R1** a **R2** sa musia pred použitím preniesť do nádobiek na reagencie, ktoré sú špecifické pre analyzátor. Zabráňte skříženej kontaminácii **R1** a **R2**.

Postupnosť testu

Ak chcete spustiť alebo kalibrovať test, pozrite si príručku pre obsluhu daného prístroja.

Kalibrácia

Za použitia kalibrátorov ARK Topiramate Calibrator A, B, C, D, E a F vykonajte úplnú (6-bodovú) kalibráciu. Kalibrátory otestujte dvojmo. Kalibrácia je potrebná pri každom novom čísle šarže súpravy reagensí. Overte kalibračnú krivku pomocou minimálne dvoch úrovní vzoriek na kontrolu kvality podľa plánu na zabezpečenie kvality, ktorý je v laboratóriu zavedený. Kalibrátor CAL A je kalibračná slepá vzorka.

Kedy opätovne kalibrovať

- Vždy, keď sa použije nové číslo šarže reagensí.
- Vždy, keď to indikujú výsledky kontroly kvality.
- Vždy, keď sa to vyžaduje na základe štandardných laboratórnych protokolov.

Kontrola kvality (QC)

Laboratóriá by si mali stanoviť postupy QC pre test ARK Topiramate Assay. Všetky požiadavky kontroly kvality a testovanie sa musia vykonávať v súlade s miestnymi, štátnymi a/alebo federálnymi nariadeniami alebo akreditačnými požiadavkami.

Podľa osvedčených laboratórnych postupov sa majú každý deň, v ktorom sa analyzujú vzorky pacientov, a vždy, keď sa vykonáva kalibrácia, otestovať minimálne dve úrovne (dolná a horná hranica pre lekárske rozhodnutia) materiálu na kontrolu kvality. Pri hodnotách kontrolných vzoriek si všímajte akékoľvek trendy alebo posuny. Ak zistíte nejaké trendy alebo posuny, alebo ak je výťažnosť kontrolných vzoriek mimo

špecifikovaný rozsah, skontrolujte všetky prevádzkové parametre podľa postupov kvality zavedených vo vašom laboratóriu. So žiadosťou o pomoc sa obráťte na zákaznícke centrum.

Protokol manuálneho riedenia

Na odhadnutie hladiny liečiva vo vzorkách presahujúcich 60 µg/ml manuálne zriedte vzorku nulovým kalibrátorom (CAL A). Získaný výsledok vynásobte faktorom riedenia.

$$\text{Faktor manuálneho riedenia} = \frac{\text{objem vzorky} + \text{objem CAL A}}{\text{objem vzorky}}$$

9 Výsledky

Výsledky sa uvádzajú v jednotkách µg/ml alebo µmol/l. Ak chcete výsledky v µg/ml topiramátu konvertovať na µmol/l topiramátu, vynásobte µg/ml hodnotou 2,95. Hodnota topiramátu získaná pomocou tohto testu sa má používať v spojitosti s ostatnými klinickými informáciami. Chybové kódy výsledkov nájdete v príručke pre obsluhu príslušného prístroja.

10 Obmedzenia postupu

Tento test je určený na použitie len so sérom alebo plazmou, pozrite si časti **Odber a príprava vzorky na analýzu** a **Špecifické výkonové charakteristiky**.

11 Očakávané hodnoty

Terapeutický rozsah pre topiramát nie je dobre stanovený. Navrhovaný terapeutický rozsah (vzorka s minimálnou koncentráciou) na kontrolu záchvatov je 2 až 25 µg/ml, pričom existuje nekonzistentná korelácia medzi hladinami cirkulujúceho topiramátu a toxicitou, nežiaducimi účinkami alebo klinickou účinnosťou.² Preto je monitorovanie koncentrácie topiramátu u pacientov opodstatnené.

Koncentrácie topiramátu sa majú používať v spojitosti s informáciami získanými pri klinických hodnoteniach a iných diagnostických postupoch. Lekári by mali počas liečby a úpravy dávkovania starostlivo sledovať pacientov. Farmakokinetika sa môže značne líšiť, najmä pri súbežnej liečbe, s vekom a/alebo pri zhoršenej funkcii obličiek. Na stanovenie ustálených koncentrácií u jednotlivých pacientov môže byť potrebných viacero vzoriek v priebehu času.

12 Špecifické výkonové charakteristiky

Údaje sú reprezentatívne pre výkon v automatizovaných klinických chemických analyzátoroch. Každé laboratórium je zodpovedné za overenie výkonu pomocou parametrov prístroja, ktoré sú stanovené pre daný analyzátor. Nasledovné výkonové charakteristiky sa získali v systéme Roche/Hitachi 917 System.

Citlivosť

Limit kvantitatívneho stanovenia (LOQ)

LOQ testu ARK Topiramate Assay sa stanovil podľa CLSI EP17-A a je definovaný ako najnižšia koncentrácia, pri ktorej je zaznamenaná presnosť a výťažnosť medzi testami prijateľná (často sa považuje za $\leq 20\%$ CV s $\pm 15\%$ výťažnosťou). Stanovená hodnota LOQ je 1,5 $\mu\text{g/ml}$ a môže závisieť od výkonu, ktorý je špecifický pre analyzátor.

Rozsah testu

Rozsah testu je 1,5 až 54,0 $\mu\text{g/ml}$. Výsledky pod týmto rozsahom nahlasujte ako $< 1,5 \mu\text{g/ml}$ alebo pod dolnou hranicou LOQ, ktorá je špecifická pre analyzátor a ktorá sa stanovila vo vašom laboratóriu. Výsledky nad týmto rozsahom nahlasujte ako $> 54,0 \mu\text{g/ml}$ alebo nad hornou hranicou LOQ, ktorá je špecifická pre analyzátor a ktorá sa stanovila vo vašom laboratóriu.

Správnosť

Správnosť (analytická výťažnosť) sa stanovila pridaním koncentrovaného topiramátu do vzorky ľudského séra, ktoré neobsahovalo topiramát. Zásobný koncentrát mimoriadne čistého topiramátu sa volumetricky pridal do ľudského séra neobsahujúceho topiramát v takom množstve, aby koncentrácie liečiva pokrývali rozsah testu. Šesť replikátov každej vzorky sa analyzovalo v automatizovanom klinickom chemickom analyzátoe. Výsledky sa spriemerovali, porovnali sa s cieľovou koncentráciou a vypočítala sa percentuálna výťažnosť. Výsledky sú uvedené nižšie.

$$\% \text{ výťažnosť} = 100 \times \frac{\text{priemer získaná koncentrácia}}{\text{teoretická koncentrácia}}$$

Teoretická koncentrácia (µg/ml)	Priemerná získaná koncentrácia (µg/ml)	Percentuálna výťažnosť
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

Linearita

Štúdie linearity sa vykonali podľa protokolu EP6-A inštitútu CLSI/NCCLS. Pripravila sa vzorka séra s koncentráciou 60,0 µg/ml a proporčne sa zriedila s ľudským sérom neobsahujúcim topiramát. Koncentrácie topiramátu sa pohybovali od 0,6 do 60,0 µg/ml. Linearita sa pri konkrétnych riedeniach považovala za prijateľnú vtedy, keď bol percentuálny rozdiel medzi predpovedanými regresnými hodnotami 1. a 2. rádu ± 10 %. Lineárny vzťah sa preukázal v rozsahu 1,2 až 54,0 µg/ml. Výsledky sú uvedené nižšie.

Odhadovaná hodnota (µg/ml)	Výsledky (µg/ml)	Predpovedané výsledky 1. rádu	Predpovedané výsledky 2. rádu	% rozdiel (kritériá prijateľnosti: ± 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

Porovnanie metód

Korelačné štúdie sa vykonali podľa protokolu EP9-A2 inštitútu CLSI/NCCLS. Výsledky testu ARK Topiramate Assay sa porovnali s výsledkami komerčne dostupnej FPIA imunoanalýzy. Koncentrácie topiramátu sa pohybovali od 1,5 µg/ml do 53,4 µg/ml. Nižšie sú uvedené výsledky Passingovej-Bablokovej⁴ regresnej analýzy pre štúdiu.

Smernica	0,99
y-priesečník	-0,17
Korelačný koeficient (r ²)	0,99
Počet vzoriek	113

Presnosť

Presnosť sa stanovila podľa opisu v protokole EP5-A2 inštitútu CLSI/NCCLS. V štúdiu sa použili trojúrovňové kontrolné vzorky obsahujúce topiramát. Každá úroveň kontrolnej vzorky sa testovala štvormo dvakrát denne počas 20 dní. Každá séria meraní v daný deň sa vykonala s odstupom minimálne dvoch hodín. Vypočítali sa celková SD a percentuálne CV v rámci série meraní a medzi dňami. Výsledky sú uvedené nižšie. Kritériá prijateľnosti: < 10 % celkový CV.

Vzorka	N	Priemer (µg/ml)	V rámci série meraní		Medzi dňami		Spolu	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
1	160	2,4	0,08	3,5	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

Interferujúce látky

Štúdie interferencie sa vykonali podľa protokolu EP7-A2 inštitútu CLSI/NCCLS. Hodnotili sa klinicky vysoké koncentrácie nasledovných potenciálne interferujúcich látok v sére so známymi hladinami topiramátu (približne 5 až 20 µg/ml). Každá vzorka sa spolu s kontrolným sérom s obsahom topiramátu analyzovala pomocou testu ARK Topiramate Assay. V prítomnosti interferujúcich látok pri testovaných hladinách bola chyba merania topiramátu ≤ 10 %.

Interferujúca látka	Koncentrácia interferujúcej látky
Albumín	12 g/dl
Bilirubín	60 mg/dl
Cholesterol	301 mg/dl
Gamaglobulín	10 g/dl
Hemoglobín	1000 mg/dl
Heparín	200 jednotiek/ml
Reumatoidný faktor	1000 IU/ml
Triglyceridy	1105 mg/dl
Kyselina močová	25 mg/dl

Špecificita

Testovala sa skrížená reaktivita pre známy metabolit topiramátu. Taktiež sa otestovali ďalšie lieky bežne podávané s topiramátom a antiepileptiká s cieľom zistiť, či tieto zlúčeniny ovplyvňujú kvantitatívne stanovenie koncentrácií topiramátu pomocou testu ARK Topiramate Assay. Vysoké hladiny týchto zlúčenín sa pridali do poolov séra obsahujúcich nízke (5 µg/ml) a vysoké (20 µg/ml) terapeutické hladiny topiramátu. Vzorky sa analyzovali a koncentrácie topiramátu vo vzorkách obsahujúcich interferujúcu látku sa porovnali s kontrolným sérom.

Metabolity

Metabolity topiramátu sa nachádzajú predovšetkým v moči pacientov, ktorým sa podáva topiramát.³ Výsledky testu ARK Topiramate Assay v sére a plazme pravdepodobne nie sú ovplyvnené metabolizmom topiramátu, pretože hladiny metabolitov v plazme zvyčajne nie sú klinicky významné. Nasledovný metabolit sa otestoval z hľadiska skríženej reaktivity.

Metabolit	Koncentrácia metabolitu (µg/ml)	Percentuálna skrížená reaktivita		Percentuálna interferencia	
		Dolná hranica topiramátu	Horná hranica topiramátu	Dolná hranica topiramátu	Horná hranica topiramátu
9-hydroxy-topiramát	40,0	1,2	1,6	8,6	3,2

Lieková interferencia

Protilátka selektívna pre topiramát skrížene nereaguje s inými testovanými antiepileptikami alebo súbežne podávanými liekmi. Každá zlúčenina sa vo vysokej koncentrácii pridala do normálneho ľudského séra so známymi hladinami topiramátu (približne 5 až 20 µg/ml) a analyzovala sa spolu s kontrolným sérom topiramátu. V prítomnosti liečiv pri testovaných hladinách bola chyba merania topiramátu ≤ 10 %.

Zlúčenina	Koncentrácia (µg/ml)	Zlúčenina	Koncentrácia (µg/ml)
Acetaminofén	50	Levetiracetam	200
Acetozolamid	50	Metysergid	100
Alprazolam	20	Metoprolol	100
Amitriptylín	10	Nadolol	150
Kyselina acetylsalicylová	100	Naproxén	600
Atenolol	50	Nimodipín	100
Kofeín	100	Nortriptylín	10
Karbamazepín	100	Oxkarbazepín	50
Chlórtalidón	100	Fenelzín	15
Klonazepam	50	Fenobarbital	40
Klorazepát	20	Fenytoín	50
Diazepam	50	Primidón	100
Dichlórfenamid	40	Protriptylín	20
Etosuximid	500	Kyselina salicylová	750
Famotidín	50	Sulfanilamid	2000
Felbamát	500	Tiagabín	200
Flurazepam	20	Tolbutamid	750
Furosemid	10	Kyselina valproová	200
Gabapentín	100	Verapamil	100
Hydrochlorotiazid	60	Vigabatrín	150
Ibuprofén	500	Zonisamid	200
Lamotrigín	100		

13 Použitá literatúra

1. OrthoMcNeil Pharmaceutical, Inc. *Topamax*[®] monograph, Raritan, NJ Revision Date August 2004; www.topamax.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 Obchodné známky

ARK[™] je obchodná známka spoločnosti **ARK** Diagnostics, Inc. Ostatné značky alebo obchodné názvy sú obchodnými značkami ich príslušných vlastníkov.
USA patent č. 5,952,187



ARK Diagnostics, Inc.
Fremont, CA 94538 USA

Upravené vo februári 2017
1600-0105-00 Rev 05