

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.

Tout incident grave lié à l'utilisation de ce dispositif doit être signalé au fabricant et à l'autorité compétente, le cas échéant. Un résumé des données de sécurité et de performance est disponible via Eudamed (base de données européenne sur les dispositifs médicaux), réf. : US-MF-000023925.

### Service clientèle













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



EC REP

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		Marquage CE avec numéro de l'organisme notifié
	Dispositif médical de diagnostic in vitro		Limite de température
	Consulter les instructions d'utilisation		Réactif 1/Réactif 2
<b>Rx Only</b>	Pour utilisation sur prescription uniquement		

## 1 DÉNOMINATION

**ARK<sup>TM</sup> 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<sup>®</sup>, 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. <sup>1</sup>

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	<b>ARK Voriconazole II Assay</b> <b>Réactif R1- Anticorps/substrat</b> 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
	<b>Réactif R2- Enzyme</b> 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 interchangeables 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

- Il incombe à chaque laboratoire de fournir un échantillon valide pour analyse conformément à ses procédures qualité.

- 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).
- Suivre les recommandations du fabricant du tube de prélèvement pour le prélèvement, le traitement et la centrifugation.
- Le document GP44-A4 du CLSI décrit les procédures à suivre pour réduire les artefacts dus au prélèvement et à la manipulation des échantillons pour les tests de laboratoire courants.<sup>21</sup>
- 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 ( $\leq -20$  °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**.

De nombreux analyseurs de biochimie clinique automatisés avec détermination du taux photométrique à 340 nm conviennent. Consulter la fiche de l'application spécifique à l'analyseur pour la programmation du système de dosage ARK Voriconazole II Assay, disponible auprès du distributeur ou du service clientèle ARK. Les fiches de protocole d'application qui ont été classées CLIA (essai immunologique par chimiluminescence) ou qui portent le marquage CE ont été vérifiées par le fabricant. Il incombe au laboratoire d'effectuer toutes les validations

appropriées pour l'utilisation du dosage avec d'autres paramètres ou analyseurs.

Consulter le manuel de l'opérateur spécifique à l'instrument pour son entretien quotidien.

### **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 en double. Vérifier la courbe d'étalonnage sur au moins deux niveaux de contrôle qualité conformément au plan d'assurance qualité de laboratoire établi.

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.

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

## 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.<sup>2</sup> *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.<sup>2</sup> Des concentrations stables peuvent être atteintes après 5 à 7 jours de traitement. Les directives en matière de pratique clinique<sup>3-5</sup> préconisent le STP, et l'application clinique du STP a été recommandée<sup>6-8</sup> en raison de la variation inter et intra-individuelle élevée du métabolisme<sup>9-10</sup> du voriconazole, d'une pharmacocinétique non linéaire et de polymorphismes CYP2C19.<sup>11-12</sup> Le traitement au voriconazole a été utilisé pour l'infection fongique invasive et prophylactiquement chez des patients transplantés.<sup>13-15</sup> Il convient de tenir compte des exigences associées à l'utilisation en pédiatrie, le métabolisme des enfants pouvant différer de celui des adultes.<sup>16-18</sup>

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 $\mu B + 1,645 \text{ écart-type}$ , où écart-type = 0,002	0,003
Limite de détection (LD) ; N = 60 $LB + 1,652 \text{ écart-type}$ , où écart-type = 0,023	0,04
Limite de quantification (LQ) ; N = 40 $LQ - 2 \text{ écart-type} > LD$ 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 < LD »	indiquer « analyte non détectée ; concentration
LB < Résultat < LQ LQ »	indiquer « analyte détectée ; concentration <
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 répliquats de 0,20 µg/ml ont été testés chaque jour pendant 3 jours (N=60). 8 répliquats 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
	<b>N</b>	60	60	40	40	40	40
<b>Lot 1</b>	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
<b>Lot 2</b>	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
<b>Lot 3</b>	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
<b>Lot Average</b>		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 ( $y = 1,0209x - 0,0416$ ).

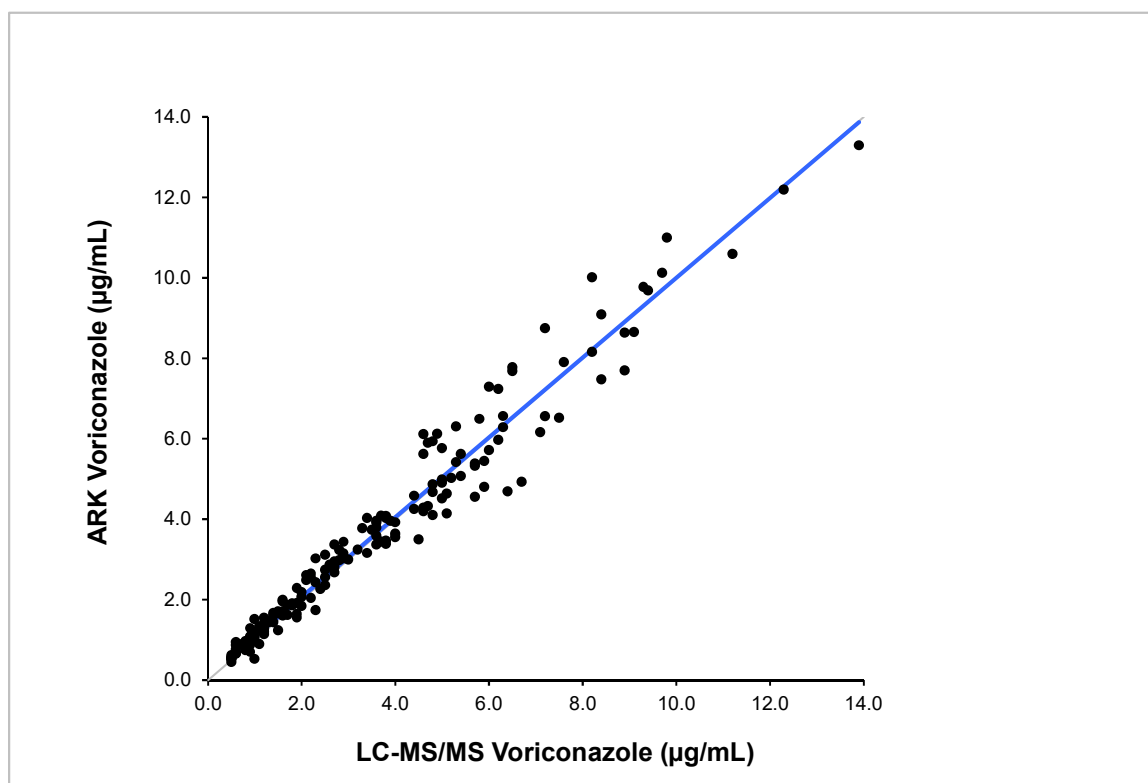
Valeur nominale (µg/ml)	Résultats mesurés (µg/ml)	Résultats de 1er ordre prévus	Résultats de 2nd ordre prévus	Différence
0,0	0,00	-0,04	0,02	S.O.
0,5	0,43	0,47	0,51	0,04 µg/ml
1,0	1,02	0,98	1,01	0,03 µg/ml
2,0	2,05	2,00	2,00	0,00 µg/ml
4,0	4,21	4,04	4,00	-1,0 %
6,0	5,89	6,08	6,02	-1,1 %
8,0	8,08	8,13	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-Bablok<sup>19</sup> 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 <sup>2</sup> )	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
Bilirubine - non conjuguée	70 mg/dl	103,4	95,9

Substance interférente	Concentration interférente	Pourcentage de récupération	
		1,0 µg/ml Voriconazole	5,0 µg/ml Voriconazole
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 sérum<sup>20</sup>, 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	Triméthoprime	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](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.
21. CLSI. *Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens for Common Laboratory Tests; Approved Guideline—Fourth Edition*. CLSI document GP44-A4. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010.

## 14 Marques commerciales

**ARK<sup>TM</sup>** 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 : janvier 2025  
1600-0385-00FR Rév. 05