

**ARK™ Voriconazole II Assay**

Este folheto informativo da ARK Diagnostics, Inc. de Ensaio de Voriconazol II ARK deve ser lido antes de utilizar o dispositivo. As instruções constantes no folheto informativo têm de ser rigorosamente observadas. Não é possível garantir a fiabilidade dos resultados do ensaio caso não se observem as instruções constantes neste folheto informativo. O sistema de análise do ensaio de Voriconazol II ARK inclui kits de análise do ensaio de Voriconazol II ARK, o calibrador de Voriconazol II ARK e o controlo de Voriconazol II ARK (fornecidos separadamente).

Comunique ao fabricante qualquer incidente grave que tenha ocorrido relativamente ao dispositivo, assim como à autoridade competente adequada. Um resumo da segurança e do desempenho está disponível através da EUDAMED (base de dados europeia sobre dispositivos médicos), SRN: US-MF-000023925.

**Assistência ao cliente**

**ARK Diagnostics, Inc.**

48089 Fremont Blvd

Fremont, CA 94538 EUA

Telefone: 1-877-869-2320

Fax: 1-510-270-6298











[customersupport@ark-tdm.com](mailto:customersupport@ark-tdm.com)
[www.ark-tdm.com](http://www.ark-tdm.com)

**2797**

EC	REP
----	-----

 Emergo Europe  
 Westervoortsedijk 60  
 6827 AT Arnhem  
 Países Baixos

**Símbolos utilizados**

	Código do lote	 AAAA-MM-DD	Data de validade
	Número de catálogo		Fabricante
	Representante autorizado	 2797	Marcação CE com número do organismo notificado
	Dispositivo médico de diagnóstico <i>in vitro</i>		Limite de temperatura
	Consulte as instruções de utilização		Reagente 1/Reagente 2
<b>Rx Only</b>	Requer prescrição médica		

## 1 Nome

### **ARK™ Voriconazole II Assay**

## 2 Utilização prevista

O ensaio de Voriconazol II ARK é um imunoensaio enzimático homogêneo concebido para a determinação quantitativa do voriconazol no soro humano utilizando analisadores químico-clínicos automatizados. Os resultados são utilizados na monitorização dos níveis de voriconazol a fim de otimizar a terapêutica administrada. Os valores de ensaio devem ser utilizados exclusivamente em relação à informação fornecida por avaliações clínicas e outros procedimentos de diagnóstico.

Atenção: A lei federal restringe a venda deste dispositivo a médicos autorizados ou a pedido destes.

## 3 Resumo e explicação do teste

Voriconazol (VFEND<sup>®</sup>, Pfizer) é um antifúngico triazólico, designação química (2R, 3S) -2 - (2, 4-difluorofenil) -3 - (5-fluoro-4-pirimidinil)-1-(1H - 1, 2,4-triazol-1-il) - 2-butanol. <sup>1</sup>

VFEND é um antifúngico triazólico indicado para tratamento de:

- Aspergilose invasiva
- Candidemia em pacientes não neutropénicos ou candidíase disseminada na pele, no abdómen, nos rins, na parede da bexiga e em feridas.
- Candidíase esofágica
- Infeções graves provocadas por *Scedosporium apiospermum* e por várias espécies do género *Fusarium* incluindo a *Fusarium solani*, em pacientes refratários ou intolerantes a outra terapêutica

## 4 Princípios do procedimento

O ensaio de Voriconazol II ARK é um imunoensaio homogêneo, baseado na competição entre o fármaco presente na amostra e o voriconazol marcado com enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PDH) quando se juntar ao reagente anticorpal. Após ligação do último aos anticorpos, a atividade enzimática diminui. Na presença de fármaco da amostra, a atividade enzimática aumenta sendo diretamente proporcional à concentração do fármaco. A enzima ativa converte a coenzima nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) para NADH que é medido por espectrofotometria como taxa de mudança na absorvância. A G6PDH

endógena presente no soro não interfere nos resultados porque a coenzima NAD funciona apenas com a enzima bacteriana usada no ensaio.

## 5 Reagentes

REF	Descrição do produto	Quantidade/Volume
5030-0001-01	<b>ARK Voriconazole II Assay</b> <b>Reagente R1 – Anticorpo/Substrato</b> Anticorpos policlonais do coelho ao voriconazol, glucosa-6-fosfato, nicotinamida adenina dinucleótido, soroalbumina bovina, azida de sódio e estabilizadores	1 X 28 ml
	<b>Reagente R2 – Enzima</b> Voriconazol rotulado com glucosa-6-fosfato desidrogenase (G6PDH) bacteriana, tampão, soroalbumina bovina, azida de sódio e estabilizadores	1 X 14 ml

### Manuseamento e armazenamento do reagente

Os reagentes para o ensaio de Voriconazol II ARK são fornecidos na forma líquida, prontos a usar e podem ser usados imediatamente depois de retirar do frigorífico. Quando não estiverem a serem utilizados, os reagentes devem ser armazenados a uma temperatura entre 2 e 8 °C (36 – 46 °F), na vertical e com as tampas de rosca bem fechadas. Se armazenados conforme as instruções, os reagentes são estáveis até à data de validade impressa no rótulo. Não congele os reagentes. Evite a exposição prolongada a temperaturas superiores a 32 °C (90 °F). **O armazenamento inadequado de reagentes pode afetar o resultado do ensaio.** Com base nos dados disponíveis, os reagentes são estáveis até um máximo de 60 dias estando carregados dentro do instrumento.

Os produtos ARK para o voriconazol contêm ≤ 0,09% de azida sódica. Como medida de precaução, a canalização afetada, incluindo os instrumentos, deve ser lavada abundantemente com água para mitigar a potencial acumulação de azidas metálicas explosivas. Não é necessário um manuseamento especial em relação a outros componentes do ensaio.

## 6 Advertências e precauções

- Para utilização em diagnóstico *in vitro*. Necessita de prescrição médica.
- Os reagentes R1 e R2 são fornecidos como conjunto e não devem ser trocados por reagentes de lotes diferentes.
- Os reagentes contêm ≤ 0,09% de azida de sódio.
- Os valores de ensaio devem ser utilizados exclusivamente em relação à informação fornecida por avaliações clínicas e outros procedimentos de diagnóstico.

## 7 Recolha de amostras e preparação para análise

- Cada laboratório é responsável por fornecer uma amostra válida para análise segundo os respectivos procedimentos de qualidade.
- É necessário soro. Recolher uma amostra do paciente em estado estável (dose mínima antes da administração) para assegurar um controlo terapêutico adequado do voriconazol. Anotar a data e hora da recolha de sangue desde a última administração.
- A recolha de sangue deve ser efetuada com tubos de recolha compatíveis para uso com a monitorização do fármaco (TDM).
- Siga as recomendações do fabricante do tubo para a colheita, processamento e centrifugação.
- O documento CLSI GP44-A4 descreve os procedimentos para a minimização de artefactos devido à colheita e manuseamento de amostras para as análises laboratoriais frequentes.<sup>21</sup>
- Não induzir a formação de espuma e evitar congelamento e descongelamento repetidos para conservar a integridade da amostra desde o momento da sua recolha até ao ensaio.
- Fibrina, células sanguíneas vermelhas e outras partículas podem levar a resultados erróneos. Assegurar uma centrifugação adequada.
- A presença de bolhas ou espuma nas amostras pode levar a amostras insuficientes e resultados incorretos.
- Amostras clarificadas podem ser armazenadas a 2-8 °C até uma semana. Se a análise for atrasada por mais de uma semana até à execução da análise, refrigere as amostras ( $\leq -20$  °C) para as armazenar (até quatro semanas). Recomenda-se a limitação do número de ciclos de congelamento e descongelamento.
- **Manusear todas as amostras de pacientes como se fossem potencialmente infecciosas.**

## 8 Procedimento

### Materiais fornecidos

Ensaio de Voriconazol II ARK – **REF** 5030-0001-01

### Materiais necessários – fornecidos separadamente

Calibrador do Voriconazol II ARK – **REF** 5030-0002-01

Controlos de qualidade – Controlo de Voriconazol II ARK – **REF** 5030-0003-01

### Instrumentos

Antes de serem usados, os reagentes **R1** e **R2** podem necessitar de ser transferidos para recipientes específicos do analisador. Evitar a contaminação cruzada de **R1** e **R2**.

Muitos analisadores automatizados de química clínica com determinação fotométrica da taxa a 340 nm são adequados. Consulte a folha da aplicação específica do analisador para a programação do Ensaio de voriconazol II ARK, disponível junto do seu distribuidor ou da Assistência ao Cliente da ARK. As Folhas de Protocolo de Aplicação que foram classificadas pela CLIA ou que ostentam a marca CE foram verificadas pelo fabricante. O laboratório tem a responsabilidade de proceder a toda a validação adequada para a utilização do ensaio com outras configurações ou outros analisadores.

Consulte o manual do operador específico do instrumento quanto à manutenção diária.

### **Sequência do ensaio**

Para executar ou calibrar o ensaio, ver o manual de instruções e a folha sinóptica dos instrumentos.

### **Calibração**

Realize um procedimento completo de calibração (6 pontos) utilizando os Calibradores de voriconazol II A, B, C, D, E e F da ARK; execute os calibradores em duplicado. Verifique a curva de calibração com pelo menos dois níveis de controlos de qualidade, conforme o plano de garantia de qualidade laboratorial definido.

Recalibrar sempre que um novo lote de reagentes for utilizado ou conforme indicado pelos resultados de controlo de qualidade (consulte Controlo de qualidade abaixo). São necessários resultados de controlo de qualidade aceitável para validar uma nova curva de calibração. Se um novo kit de reagentes com o mesmo número de lote é usado, validar o sistema por meio da análise dos controlos.

Uma curva de calibração armazenada foi eficaz até, pelo menos, 30 dias (com base nos dados disponíveis).

### **Controlo de Qualidade (QC)**

Os laboratórios devem estabelecer procedimentos de CQ para o ensaio de Voriconazol II ARK. Todos os controlos de qualidade e os testes devem ser realizados em conformidade com os regulamentos locais, estatais e/ou federais e com os requisitos de acreditação. Assegurar que os resultados do controlo de qualidade satisfazem os critérios de aceitação antes de registar os resultados dos pacientes no relatório.

As boas práticas de laboratório sugerem que no mínimo dois níveis (pontos de decisão médica baixo e alto) de controlo de qualidade sejam testados cada dia em que se ensaiarem amostras de pacientes e cada vez que se efetuar uma calibração. Monitorize os valores de controlo para detetar tendências ou desvios. Se detetar tendências ou desvios ou se o controlo não recuperar dentro do intervalo especificado, verifique todos os parâmetros operacionais conforme os seus procedimentos de qualidade

laboratorial clínicos. Contacte o Serviço de Assistência ao Cliente para obter mais assistência.

### **Protocolo de diluição manual**

A gama de medição do Ensaio de Voriconazol ARK II é 0,5-14,0 ug / ml. As amostras contendo o voriconazol em concentrações mais elevadas (> 14,0 ug / ml) foram testadas por diluição da amostra dentro do intervalo de medição. Dilui-se a amostra com calibrador zero (CAL A). Sugere-se um fator de diluição de quatro vezes. Multiplique o resultado ensaiado pelo fator de diluição.

$$\text{Fator de diluição manual} = \frac{(\text{volume da amostra} + \text{volume do CAL A})}{\text{Volume da amostra}}$$

## **9 Resultados**

Registe os resultados em unidades µg/ml ou µmol/l. Para converter os resultados de µg/ml em µmol/l de voriconazol II, multiplique o valor em µg/ml por 2,863. O valor do voriconazol deste ensaio deveria ser usado em conjunto com outras informações clínicas. Ver o manual do operador específico do instrumento para os códigos de resultados erróneos.

Ainda não foi claramente definida a faixa terapêutica para voriconazol. Tem sido proposto um intervalo de referência entre 1,0 µg/ml e 5,5 ug/ml<sup>2</sup> Os valores do ensaio devem ser utilizados exclusivamente em ligação com a informação fornecida por avaliações clínicas e outros procedimentos de diagnóstico. **Ver Valores previstos.**

## **10 Limites do procedimento**

Este ensaio é concebido para ser usado apenas com soro; ver a secção **Recolha da Amostra e Preparação para Análise**. Geralmente é boa prática usar o mesmo método (e a mesma matriz) consistentemente para pacientes individuais devido à possível variabilidade dos métodos. Veja a Secção **Valores previstos** mais adiante.

## **11 Valores previstos**

Ainda não foi claramente definida uma gama terapêutica para voriconazol. Tem sido proposto um intervalo de referência entre 1,0 µg/ml e 5,5 ug/ml<sup>2</sup> As concentrações atingem o estado estacionário, após 5-7 dias de tratamento. As orientações práticas<sup>5/3</sup> contemplam TDM; a aplicação clínica da TDM é recomendada<sup>8/6</sup> devido à alta variação interindividual e intraindividual no metabolismo<sup>9-10</sup> do voriconazol, à farmacocinética não-linear e ao polimorfismo de CYP2C19.<sup>11-12</sup> O voriconazol foi usado para a infeção fúngica invasiva e para a profilaxia em pacientes de transplante

13-15 Se necessário para uso pediátrico, tenha em mente que o metabolismo em crianças pode agir de forma diferente do que nos adultos  
16-18

A monitorização das concentrações de voriconazol não deve ser o único método para a gestão terapêutica do fármaco. Os valores do ensaio devem ser usados exclusivamente em relação à informação fornecida por avaliações clínicas e outros procedimentos de diagnóstico. É tarefa de médicos monitorizar cuidadosamente os pacientes durante o tratamento e ajustar a dose.

## 12 Características específicas do desempenho

Cada laboratório é responsável pela verificação do desempenho usando os parâmetros definidos para o seu analisador. As características de desempenho abaixo indicadas foram obtidas utilizando um analisador Roche Cobas® c 501.

### Sensibilidade

#### Limite de Quantificação (LoQ):

As características de desempenho foram determinadas de acordo com a CLSI EP17-A2 para o Ensaio de Voriconazol II ARK. O desempenho de cada analisador pode variar.

<b>Critério</b>	<b>Concentração de voriconazol (µg/ml)</b>
Limite de branco (LoB); N = 60 $\mu B + 1,645 DP$ , onde $DP = 0,002$	0,003
Limite de deteção (LoD); N=60 $LoB + 1,652 DP$ , onde $DP = 0,023$	0,04
Limite de Quantificação (LoQ): N=40 $LoQ - 2 DP > LoD$ Com linearidade e recuperação aceitável	0,50

O laboratório em questão tem a responsabilidade de determinar os critérios para o relatório sobre as concentrações de voriconazol. Para este fim, sugere CLSI EP17-A2:

Resultado  $\leq LoB$  anotar "não foi detetado; concentração  $<LoD$ "

$LoB < resultado < LoQ$  anotar "analito detetado; concentração  $<LoQ$ "

Resultado  $\geq$  LoQ marcar o resultado medido

Resumo de voriconazol médio e precisão das amostras LoB/LoD/LoQ: Foi testado soro humano de 20 indivíduos (doentes não tratados com voriconazol) uma vez por dia durante 3 dias (N=60) para determinação da reprodutibilidade de branco. Grupos de amostras de soro humano a partir de pacientes tratados com voriconazol foram criados para níveis de voriconazol 0,20, 0,30, 0,40, 0,50 e 0,70  $\mu\text{g/ml}$  de acordo com LC-MS / MS. Vinte replicados foram testados por dia de 0,20  $\mu\text{g/ml}$  durante 3 dias (N= 60). Eles foram testados oito repetições por dia durante 5 dias (N= 40) dos outros níveis de voriconazol positivo. Todas as amostras foram testadas com três lotes diferentes de Ensaio de Voriconazol II ARK. O limite de quantificação (0,5  $\mu\text{g/ml}$ ) foi considerado para cada lote.

	Level ( $\mu\text{g/mL}$ )	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

### Gama de medição

A gama de medição do Ensaio de Voriconazol II ARK é 0,5-14,0  $\mu\text{g/ml}$ . As amostras contendo o voriconazol em concentrações mais elevadas (> 14,0  $\mu\text{g/ml}$ ) podem ser testadas, após ser diluídas dentro da gama de medição para obter um resultado quantitativo útil, ou podem ser incluídas no relatório como "valores acima da gama de medição". Ver **Parágrafo 8 Procedimento. Protocolo de diluição manual.**

## Recuperação

A recuperação analítica foi ensaiada adicionando o voriconazol concentrado a soro humano negativo. Adicionou-se um determinado volume de voriconazol concentrado ao soro humano negativo e as concentrações de fármaco são representadas em toda a gama do ensaio. Foram analisadas seis repetições de cada amostra. Calculou-se a média dos resultados e foi comparada com a concentração teórica para calcular o valor de recuperação percentual.

$$\% \text{ de recuperação} = 100 \times \frac{\text{Concentração média recuperada}}{\text{Concentração teórica}}$$

Concentração teórica (µg/ml)	Concentração média recuperada (µg/ml)	Recuperação (Taxa %)
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

Percentagem média de recuperação: 98,0

## Linearidade

Os estudos de linearidade foram realizados como recomendado pelo EP6-A protocolo de CLSI / NCCLS. Uma amostra de 20,0 µg/ml de voriconazol em soro foi preparada e foram feitas diluições seriadas proporcionalmente com soro humano negativo para o voriconazol. A linearidade em diluições específicas foi considerada aceitável se a diferença percentual tiver sido  $\pm 10\%$  entre os valores de regressão 1.<sup>a</sup> e 2.<sup>a</sup> ordem previstos ou  $\leq 0,20$  µg/ml abaixo de 2,0 µg/ml. Foi demonstrada uma relação linear entre 0,5 e 16,0 µg/ml ( $y = 1,0209x - 0,0416$ ).

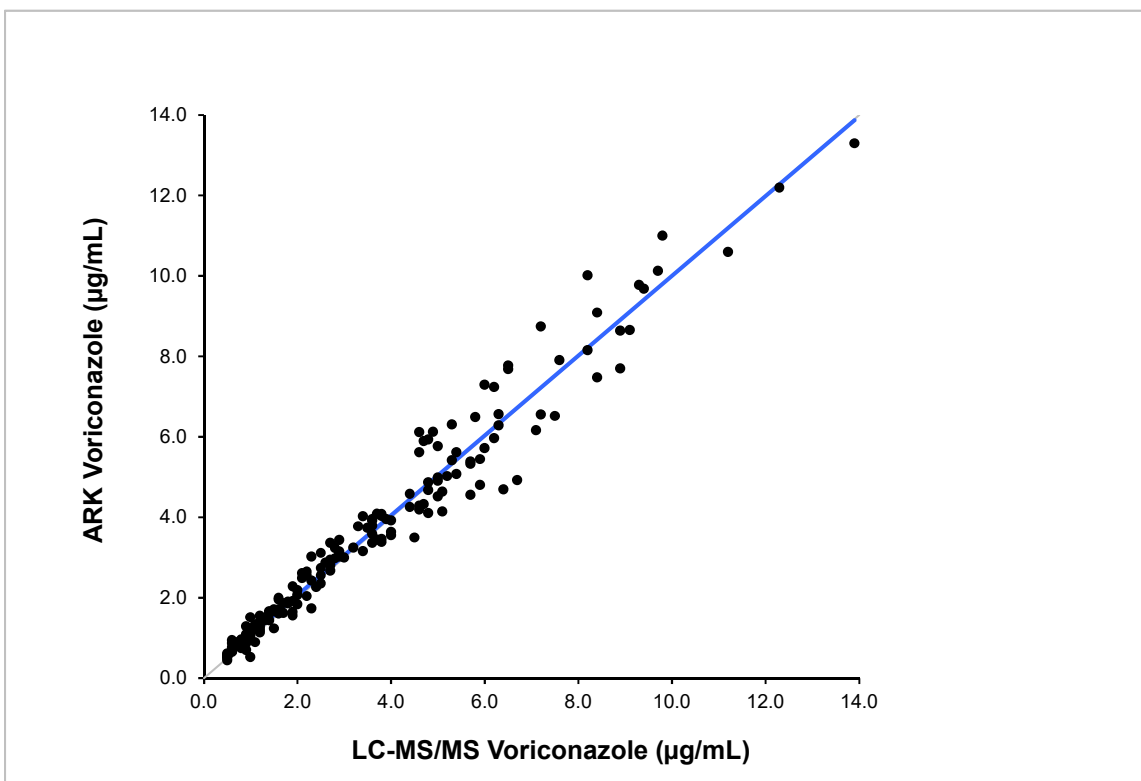
Nominal (µg/ml)	Resultados medidos (µg/ml)	Resultados previstos de 1. <sup>a</sup> ordem	Resultados previstos de 2. <sup>a</sup> ordem	Diferença
0,0	0,00	-0,04	0,02	NA
0,5	0,43	0,47	0,51	0,04 µg/ml
1,0	1,02	0,98	1,01	0,03 µg/ml
2,0	2,05	2,00	2,00	0,00 µg/ml
4,0	4,21	4,04	4,00	-1,0%
6,0	5,89	6,08	6,02	-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	NA	NA	NA

\*Acima da gama de medição

### Comparação dos métodos

Realizaram-se estudos de comparação dos métodos usando o Protocolo EP9-A3 de CLSI como diretriz. Os resultados do Ensaio de Voriconazol II ARK foram comparados com os resultados de LC-MS/MS. Foi realizada análise de regressão Passing-Bablok com LC-MS/MS para 165 amostras de soro com concentrações de voriconazol que variou de 0,5 µg/ml para 13,9 µg/ml. Os resultados da análise de regressão Passing-Bablok <sup>19</sup> apresentam-se mais abaixo (com 95% limites de confiança).

Slope (declive)	0,99	(0,96 a 1,03)
Intersecção em e	0,08	(0,04 a 0,17)
Coeficiente de correlação (r <sup>2</sup> )	0,96	(0,94 a 0,97)
Número de amostras	165	



### Precisão

A precisão foi determinada de acordo com o procedimento descrito no Protocolo EP5-A3 de CLSI. No estudo foram utilizados controlos de três níveis e três amostras de voriconazol no soro humano agrupado. Cada nível foi analisado em quatro repetições duas vezes por dia durante 20 dias. Entre as respetivas séries de análises por dia houve um espaço de tempo mínimo de duas horas. Calcularam-se os valores: dentro da série, entre dias, DP total e CV (%). Os resultados são apresentados na seguinte tabela. Critério de aceitação:  $\leq 10\%$  CV total.

Amostra	N	Média (µg/ml)	Repetibilidade dentro da série		Interserial		Interdiário		Reprodutibilidade total	
			DP	CV (%)	DP	CV (%)	DP	CV (%)	DP	CV (%)
Controlo de Voriconazol II ARK										
BAIXO	160	1,03	0,047	4,6	0,030	2,9	0,022	2,1	0,051	4,9
MÉDIO	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
Soro humano										
BAIXO	160	1,02	0,043	4,2	0,029	2,8	0,024	2,4	0,047	4,6
MÉDIO	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

Foi recolhido o soro de pacientes tratados com voriconazol e foi agrupado para preparar três níveis de concentração. Cada nível foi analisado em quatro repetições duas vezes por dia durante 5 dias. Entre as respectivas séries de análises por dia houve um espaço de tempo mínimo de duas horas. A análise foi realizada com três lotes independentes de ensaio de Voriconazol II ARK. A precisão total variou de 3,3 a 6,9% CV entre todos os níveis e lotes testados.

Amostra	N	Média (µg/ml)	Repetibilidade dentro da série		Interserial		Interdiário		Reprodutibilidade total	
			DP	CV (%)	DP	CV (%)	DP	CV (%)	DP	CV (%)
Lote 1										
BAIXO	40	1,03	0,053	5,2	0,041	4,0	0,032	3,1	0,062	6,0
MÉDIO	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
Lote 2										
BAIXO	40	0,96	0,040	4,2	0,045	4,7	0,038	3,9	0,058	6,0
MÉDIO	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
Lote 3										
BAIXO	40	0,99	0,030	3,1	0,018	1,8	0,011	1,1	0,033	3,3
MÉDIO	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

### Substâncias interferentes

Realizaram-se estudos de interferência usando o Protocolo EP7-A2 de CLSI como diretriz. Foram avaliadas concentrações clinicamente altas das seguintes substâncias potencialmente interferentes em soros com níveis conhecidos do Voriconazol (1,0 y 5,0 µg/ml). Cada amostra foi analisada com o ensaio de Voriconazol II ARK, em conjunto com um controlo do voriconazol no soro. Medições do voriconazol resultaram em erros de ≤10% na presença de substâncias interferentes aos níveis testados.

Substância interferente	Concentração interferente	Percentagem de recuperação	
		1,0 µg/ml Voriconazol	5,0 µg/ml Voriconazol
Albumina	12 g/dl	104,5	98,8
Bilirrubina (conjugada)	70 mg/dl	99,4	99,7
Bilirrubina (no conjugada)	70 mg/dl	103,4	95,9
Colesterol	617 mg/dl	95,8	98,3
Gamaglobulina	12 g/dl	106,3	97,9
Hemoglobina	1000 mg/dl	103,0	93,5

Substância interferente	Concentração interferente	Porcentagem de recuperação	
		1,0 µg/ml Voriconazol	5,0 µg/ml Voriconazol
Fator reumatóide	1000 UI/ml	103,5	100,1
Triglicéridos	1000 mg/dl	107,2	99,2
Ácido úrico	30 mg/dl	105,5	96,2

## Especificidade

### Metabolismo

A farmacocinética do voriconazol é altamente variável e não-linear e é principalmente devida ao poliformismo do metabolismo do CYP2C19. Após a administração oral e intravenosa, voriconazol é metabolizado extensivamente em metabolitos inativos, incluindo *N*-óxido de voriconazol, 4-hidroxi-voriconazol e di-hidroxi-voriconazol. O voriconazol e seu metabolito principal, o *N*-óxido de voriconazol, estão presentes quantitativamente presentes no soro<sup>20</sup>, ao passo que os metabolitos hidroxilados são excretados rapidamente com a urina. A concentração do metabolito *N*-óxido em geral não exceda a concentração do fármaco original. A farmacocinética do voriconazol pode ser influenciada também por outras enzimas metabolizantes de fármacos e por as diferenças devido à idade do metabolismo de fármacos.

### Metabolito

A reatividade cruzada do metabolito *N*-óxido de voriconazol (5,0 µg/ml ou 10,0 µg/ml) no ensaio de Voriconazol II ARK não foi clinicamente significativa (reatividade cruzada ≤3,0%) quando executou-se a análise na ausência (0,0 µg/ml) ou na presença de voriconazol (1,0 µg/ml ou 5,0 µg/ml) no soro humano.

N-óxido de voriconazol (µg/ml)	Voriconazol medido na ausência ou presença de metabolito (µg/ml)		
	Voriconazol ausente (0,0 µg/ml)	Voriconazol presente (1,0 µg/ml)	Voriconazol presente (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

### Reatividade cruzada

Os compostos relacionados mais abaixo não interferiram no ensaio de Voriconazol II ARK nem na ausência (0,0 µg/ml) nem na presença de voriconazol (1,0 µg/ml e 5,0 µg/ml). Os níveis testados eram idênticos ou superiores para as máximos concentrações fisiológicas ou farmacológicas. As concentrações de voriconazol nas amostras contendo o interferente foram comparadas com o nível de voriconazol em um controlo de soro normal.

Concentração do	Composto (µg/ml)	Concentração do	Composto (µg/ml)
Abacavir	30	Lopinavir	30
Acetaminofén	200	Lorazapam	10
Alprazolam	5	Maraviroc	10
Amicacina	100	Meropenem	500
Anfotericina	100	Metotrexato	100
Amprenavir	30	Metrodinazola	200
Atazanavir	30	Micafungin	300
Atovaquona	100	Morfina	10
Bendamustina	30	Ácido micofenólico	40
Bosutinib	100	Nelfinavir	30
Cefepima	500	Nevirapina	30
Ceftazidima	500	Olanzapina	10
Ciprofloxacina	100	Penicilina V	100
Citalopram	10	Piperacilina	500
Clonazepam	10	Posaconazol	20
Codeína	10	Prednisolona	200
Colimestato de sódio	100	Ritonavir	30
Ciclosporina A	40	Sirolimus	10
Darunavir	30	Stavudina	30
Dasatinibe	100	Tazobactam	100
Efavirenz	30	Tracolimo	10
Emtricitabine	30	Tenofovir	30
Eritromicina	200	Tipranavir	30
Fluconazol	30	Tobramicina	100
Fosamprenavir	30	Trimetoprima	50
Gabapentina	100	Sulfametoxazol	400
Gentamicina	100	Vancomicina	250
Itraconazol	20	Vincristina	100
Lamivudina	30	Zolpidem	30

### 13 Bibliografia

1. Informação para prescrição: 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*. [Procedimentos para o manuseamento e processamento de amostras de sangue para análises laboratoriais frequentes; Orientações aprovadas — Quarta edição.] *CLSI document GP44-A4* [documento GP44-A4 CLSI]. Wayne, PA: *Clinical and Laboratory Standards Institute* [Instituto de normas clínicas e laboratoriais]; 2010.

## 14 Marcas comerciais

**ARK™** é uma marca comercial da ARK Diagnostics, Inc.

Quando surgirem outros nomes de produtos, estes poderão ser igualmente marcas registadas.



**ARK Diagnostics, Inc.**

**Fremont, CA 94538 EUA UU.**

Revisto em Janeiro de 2025  
1600-0385-00PT Rev 05