

Lea atentamente el presente folleto ilustrativo de ARK Diagnostics, Inc. antes de usar el Ensayo de voriconazol II de ARK. Aténgase a las instrucciones que figuran en este folleto. No se garantizará la fiabilidad de los resultados del ensayo en caso de que no se observen las instrucciones de este folleto ilustrativo. El sistema de prueba del Ensayo de voriconazol II de ARK incluye kits de prueba para el Ensayo de voriconazol II de ARK, el Calibrador de voriconazol II de ARK y el Control de voriconazol II de ARK (suministrados por separado).

Notificar cualquier incidente grave que se haya producido en relación con el producto al fabricante y a la autoridad competente correspondiente, según proceda. Existe un resumen de seguridad y rendimiento disponible a través de EUDAMED (base de datos europea sobre productos sanitarios), SRN: US-MF-000023925.

Atención al cliente













48089 Fremont Blvd
 Fremont, CA 94538 EE. UU.
 Tel.: 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
 Países Bajos

Leyenda de los símbolos empleados

	Código del lote	 AAAA-MM-DD	Fecha de caducidad
	N° de catálogo		Fabricante
	Representante autorizado		Marca CE con el número de organismo notificado
	Dispositivo médico de diagnóstico <i>in vitro</i>		Límite de temperatura
	Consultar las instrucciones para el uso		Reactivo 1/Reactivo 2
Rx Only	Para uso exclusivo por prescripción médica		

1 Nombre

ARK™ Voriconazole II Assay

2 Uso previsto

El Ensayo de voriconazol II de ARK es un inmunoensayo enzimático homogéneo concebido para la determinación cuantitativa del voriconazol en suero humano empleando analizadores químico-clínicos automatizados. Los resultados obtenidos se emplean en la monitorización de los niveles de voriconazol con el fin de optimizar la terapia administrada. *Los valores de este ensayo deberían ser usados exclusivamente en relación con la información arrojada por las evaluaciones clínicas y otros procedimientos diagnósticos.*

Atención: La Ley Federal autoriza la venta de este sistema solo por parte de un médico autorizado o por orden de él.

3 Resumen y explicación de la prueba

Voriconazol (VFEND[®], Pfizer) es un agente antimicótico triazólico designado químicamente como (2R, 3S) -2- (2,4-difluorofenil) -3- (5-fluoro-4-pirimidinil)-1-(1H- 1,2,4-triazol-1-il) -2-butanol. ¹

VFEND es un fármaco antimicótico triazólico indicado para el tratamiento de:

- aspergilosis invasora
- Candidemia no neutropénica y candidiasis diseminada en la piel, en el abdomen, en los riñones, en la pared vesical y en heridas
- Candidiasis esofágica
- Infecciones graves provocadas por *Scedosporium apiospermum* y por varias especies del género *Fusarium* incluyendo *Fusarium solani*, en pacientes intolerantes o refractarios a otra terapia

4 Principios del procedimiento

El ensayo del voriconazol II de ARK es un inmunoensayo homogéneo basado en la competición entre el fármaco presente en la muestra y el voriconazol marcado con la enzima glucosa-6 fosfato deshidrogenasa (G6PDH) a la hora de unirse al reactivo anticorpal. Cuando el último se une al anticuerpo, la actividad enzimática disminuye. En presencia de fármaco de la muestra la actividad enzimática aumenta y es directamente proporcional a la concentración del fármaco. La enzima activa convierte la coenzima nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) en NADH cuyo nivel se mide mediante espectrofotometría al estar en relación con la variación de absorbancia. La G6PDH sérica endógena no interfiere en los

resultados porque la coenzima NAD funciona sólo con la enzima bacteriana usada en el ensayo.

5 Reactivos

REF	Descripción del producto	Cantidad/Volumen
5030-0001-01	ARK Voriconazole II Assay Reactivo R1 – Anticuerpo/Sustrato Anticuerpos policlonales de conejo contra el voriconazol, glucosa-6-fosfato, dinucleótido de nicotinamida y adenina, albumina de suero bovino, azida de sodio y estabilizantes	1 X 28 ml
	Reactivo R2– Enzima Voriconazol marcado con G6PDH bacteriana, tampón, albumina de suero bovino, azida de sodio y estabilizantes	1 X 14 ml

Manipulación y almacenamiento de reactivo

Los reactivos del Ensayo de Voriconazol II de ARK se suministran en forma líquida, listos para el uso y pueden ser usados justo después de sacarlos del frigorífico. Cuando no se están usando, los reactivos se deben almacenar a una temperatura entre 2°C y 8°C (36-46°F) de pie y con el tapón de rosca bien cerrado. Si se han almacenado correctamente a las condiciones indicadas, los reactivos son estables hasta la fecha de caducidad impresa en la etiqueta. No congelar los reactivos. Evitar la exposición prolongada a temperaturas superiores a los 32°C (90°F). **Un almacenamiento incorrecto de los reactivos puede comprometer el resultado del ensayo.** En base a los datos disponibles, los reactivos han resultado estables hasta un máximo de 60 días estando cargados en el instrumento.

Los productos ARK para el voriconazol contienen ≤0,09% de azida de sodio. Como medida de precaución, se debería enjuagar la tubería afectada y la instrumentación con agua abundante para prevenir la posible acumulación de azidas metálicas explosivas. No se requieren precauciones especiales a la hora de manejar los demás componentes del ensayo.

6 Advertencias y precauciones

- Para uso diagnóstico *in vitro*. Para uso exclusivo por prescripción médica.
- Los reactivos **R1** y **R2** se suministran juntos en un kit y no se deberían intercambiar con reactivos que lleven otro número de lote.
- Los reactivos contienen ≤0,09% de azida de sodio.

- Los valores de este ensayo deberían ser usados exclusivamente en relación con la información arrojada por las evaluaciones clínicas y otros procedimientos diagnósticos.

7 Recogida de muestras y preparación para el análisis

- Cada laboratorio es responsable de suministrar una muestra válida para el análisis de acuerdo con sus procedimientos de calidad.
- Se necesita suero. Tomar una muestra en estado estable (dosis mínima antes de la administración) para garantizar una correcta monitorización terapéutica del voriconazol. Anotar el tiempo transcurrido del momento de recogida de la sangre desde la última administración.
- Recoger la sangre con tubos adecuados para el uso de la monitorización terapéutica del fármaco (TDM).
- Siga las recomendaciones del fabricante del tubo de recogida para la recogida, el procesamiento y la centrifugación.
- El documento GP44-A4 del CLSI describe los procedimientos para minimizar los artefactos debidos a la recogida y manipulación de muestras para pruebas de laboratorio usuales.²¹
- Do not induce foaming and avoid repeated freezing
- No provocar la formación de espuma y evitar los congelamientos y descongelamientos reiterados con el fin de conservar la integridad de la muestra desde el momento de su recogida hasta el momento en el que se ejecuta el ensayo.
- La presencia de fibrina, de hematíes o de otra materia particulada puede alterar el resultado. Asegurarse de que la centrifugación sea correcta.
- La presencia de burbujas o espuma en las muestras puede dar problemas de cantidad demasiado baja y a resultados erróneos.
- Una vez eliminada la parte sólida, las muestras se pueden almacenar a 2 - 8°C durante una semana como máximo. Si va a transcurrir más de una semana antes de ejecutarse la prueba, congelar las muestras ($\leq -20^{\circ}\text{C}$) durante un máximo de cuatro semanas. Se recomienda limitar el número de congelaciones y descongelaciones.
- **Manipular todas las muestras procedentes de pacientes como potencialmente infecciosas.**

8 Procedimiento

Material suministrado

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

Material requerido (se suministra por separado)

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

Instrumentación

Antes del uso, puede ser necesario transferir los reactivos **R1** y **R2** a recipientes específicos para el analizador en cuestión. Evitar la contaminación cruzada de **R1** y **R2**.

Existen numerosos analizadores químico-clínicos automatizados con determinación fotométrica de la tasa a 340 nm que son adecuados. Consultar la hoja de aplicación específica del analizador para programar el Ensayo de voriconazol II de ARK disponible por parte de su distribuidor o del servicio de atención al cliente de ARK. Las Hojas de Protocolo de Aplicación que han sido categorizadas CLIA o llevan el distintivo CE han sido verificadas por el fabricante. Es responsabilidad del laboratorio realizar toda la validación apropiada para el uso del ensayo con otros ajustes o analizadores.

Consultar el manual de instrucciones específico del instrumento para el mantenimiento diario.

Secuencia del ensayo

Para ejecutar o calibrar el ensayo, véase el manual de uso y la hoja sinóptica de la instrumentación.

Calibración

Ejecutar una calibración completa (de 6 puntos) usando los Calibradores de voriconazol II de ARK A, B, C, D, E, y F; realizar doble ejecución para cada calibrador. Verificar la curva de calibración con controles de calidad de al menos dos niveles en conformidad con el plan de aseguramiento de calidad fijado en el laboratorio.

Recalibrar cada vez que se utilizan reactivos de un nuevo lote o siempre que lo indiquen los resultados del control de calidad (véase Control de calidad más abajo). Se necesitan resultados de control de calidad aceptables para validar una curva de calibración nueva. Si se utiliza un nuevo kit de reactivos con el mismo número de lote, validar el sistema mediante el ensayo de los controles.

La curva de calibración guardada se ha revelado efectiva para al menos 30 días (en base a los datos disponibles).

Control de calidad (QC)

Es tarea de los laboratorios definir los procedimientos de control de calidad para el Ensayo del voriconazol II de ARK. Todos los controles de calidad y las pruebas se deben ejecutar en cumplimiento de las normativas locales, regionales o nacionales y de los requisitos de

acreditación. Asegurarse de que los resultados del control de calidad cumplan con los criterios de aceptación antes de anotar en el informe los resultados del paciente.

La buena práctica de laboratorio prevé que sean testados al menos dos niveles (puntos de decisión médica alto y bajo) del control de calidad todos los días, que se realice el ensayo de las muestras del paciente y que se efectúe cada vez una calibración. Monitorizar constantemente si los valores de control presentan alguna tendencia o desviación. Si se detecta alguna tendencia o desviación o si el control no recupera dentro del margen especificado, verificar todos los parámetros operativos siguiendo los procedimientos de calidad clínicos y de laboratorio. Para más información, contactar a nuestro servicio de atención al cliente.

Protocolo de dilución manual

El rango de medición del Ensayo de voriconazol II de ARK es de 0,5 a 14,0 µg / ml. Las muestras que contenían voriconazol en concentraciones más elevadas (> 14,0 µg / ml) se sometieron a ensayo por dilución de la muestra dentro del rango de medición. Diluir la muestra con calibrador cero (CAL A). Se recomienda un factor de dilución cuádruple. Multiplicar los resultados del ensayo por el factor de dilución.

$$\text{Factor de dilución manual} = \frac{\text{(volumen de la muestra + volumen del CAL A)}}{\text{Volumen de la muestra}}$$

9 Resultados

La unidad para expresar los resultados es µg/ml o µmol/l. Para convertir los resultados de µg/ml de voriconazol a µmol/l, multiplique por 2,863 el valor en µg/ml. El valor de voriconazol de este ensayo debería ser usado en relación con otras informaciones clínicas. Si el resultado es algún código de error, consultar el manual de instrucciones del instrumento para interpretarlo correctamente.

Aún no ha sido definido claramente ningún margen terapéutico para el voriconazol. Ha sido propuesto un rango de referencia entre 1,0 µg/ml y 5,5 µg/ml ² *Los valores de este ensayo deberían ser usados exclusivamente en relación con la información arrojada por las evaluaciones clínicas y otros procedimientos diagnósticos. Véase Valores previstos.*

10 Limitaciones del procedimiento

Este ensayo está concebido para ser usado con suero; véase también los Apartados **Recogida de muestras y preparación para el análisis**. En general se considera buena práctica usar siempre el mismo método (y la

misma matriz) para cada paciente, debido al potencial de variabilidad entre método y método. Véase el Apartado **Valores previstos** más abajo.

11 Valores previstos

Aún no ha sido definido claramente ningún margen terapéutico para el voriconazol. Ha sido propuesto un rango de referencia entre 1,0 µg/ml y 5,5 µg/ml² Las concentraciones alcanzan el estado estacionario tras 5 - 7 días de tratamiento. Las guías de práctica³⁻⁵ prevén TDM; se recomienda la aplicación clínica de TDM⁶⁻⁸ debido a la alta variación inter-individual e intra-individual del metabolismo⁹⁻¹⁰ del voriconazol, a la farmacocinética no lineal y al polimorfismo de CYP2C19.¹¹⁻¹² El tratamiento con voriconazol ha sido utilizado para la infección micótica invasiva y como profilaxis en pacientes trasplantados¹³⁻¹⁵ Si se requiere para uso pediátrico, tener en cuenta que el metabolismo en infantes puede actuar de manera diferente que en adultos¹⁶⁻¹⁸

La monitorización de las concentraciones de voriconazol no debe ser el único método para la gestión de la terapia farmacológica. Los valores de este ensayo deberían ser usados en relación con la información arrojada por las evaluaciones clínicas y otros procedimientos diagnósticos. Es tarea de los médicos monitorizar cuidadosamente los pacientes durante la terapia y el ajuste de la dosis.

12 Características de rendimiento específicas

Cada laboratorio es responsable de verificar el rendimiento usando los parámetros establecidos para sus analizadores. Las características de rendimiento que se indican a continuación fueron obtenidas con un analizador Roche cobas® c 501.

Sensibilidad

Límite de cuantificación (LoQ)

Las características de rendimiento se determinaron en conformidad con CLSI EP17-A2 para el Ensayo de voriconazol II de ARK. El rendimiento de cada analizador puede variar.

Criterio	Concentración de voriconazol (µg/ml)
Límite de blanco (LoB); N=60 µB + 1,645 DE, donde DE = 0,002	0,003
Límite de detección (LoD); N=60	0,04

LoB + 1,652 DE , donde DE = 0,023	
Límite de cuantificación (LoQ); N=40 LoQ – 2 DE > LoD Con recuperación y linealidad aceptables	0,50

El laboratorio en cuestión tiene la responsabilidad de determinar los criterios para el informe sobre las concentraciones de voriconazol. A este efecto, esto es lo que sugiere CLSI EP17-A2:

Resultado \leq LoB anotar “no detectado; concentración < LoD”

LoB < resultado < LoQ anotar “analito detectado; concentración < LoQ”

Resultado \geq LoQ anotar el resultado medido

Resumen de voriconazol medio y precisión de la muestras de LoB/LoD/LoQ: Fue probado suero humano procedente de 20 individuos (pacientes no tratados con voriconazol) una vez al día durante 3 días (N = 60) para la determinación de la reproducibilidad del blanco. Se crearon grupos de muestras de suero humano de pacientes tratados con voriconazol para obtener niveles de voriconazol 0,20, 0,30, 0,40, 0,50 y 0,70 $\mu\text{g} / \text{ml}$ según LC-MS / MS. Fueron testadas veinte réplicas al día de 0,20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ durante 3 días (N=60). Fueron testadas ocho réplicas al día durante 5 días (N=40) de los demás niveles de positivos al voriconazol. Todas las muestras fueron probadas con 3 lotes diferentes de Ensayo de voriconazol II de ARK. El límite de cuantificación (0,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$) se tuvo en cuenta para cada lote.

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

Rango de medición

El rango de medición del Ensayo de voriconazol II de ARK va de 0,5 a 14,0 µg/ml. Las muestras que contengan voriconazol en concentraciones más elevadas (> 14,0 µg/ml) pueden ser ensayadas diluyendo la muestra dentro del rango de medición para obtener un resultado cuantitativo útil, o bien, pueden ser recogidas en el informe como "detectadas por encima del rango de medición". Véase **Apartado 8 Procedimiento. Protocolo de dilución manual.**

Recuperación

La recuperación analítica fue ensayada añadiendo voriconazol concentrado a suero humano negativo al voriconazol. Fue añadido un volumen determinado de un concentrado de voriconazol en metanol a suero humano negativo al voriconazol, representándose así las concentraciones del fármaco a través del rango del ensayo. Se ensayaron seis réplicas para cada muestra. Fue calculado el promedio de los resultados y comparado con la concentración teórica para calcular el valor porcentaje de la recuperación.

$$\% \text{ de recuperación} = 100 \times \frac{\text{Concentración media recuperada}}{\text{Concentración teórica}}$$

Concentración teórica (µg/ml)	Concentración media recuperada (µg/ml)	Recuperación porcentual
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

Porcentaje medio de recuperación: 98,0

Linealidad

Los estudios de linealidad se realizaron como recomienda el protocolo EP6-A. de CLSI/NCCLS. Fue preparada una muestra de voriconazol en suero de 20,0 µg/ml y se hicieron diluciones proporcionales con suero humano negativo al voriconazol. La linealidad a diluciones específicas fue considerada aceptable si la diferencia era del ±10% entre los valores de regresión previstos de primer y de segundo orden, o ≤ 0,20 µg/ml por

debajo de 2,0 µg/ml. Se constató una relación lineal entre 0,5 y 16,0 µg/ml ($y = 1,0209x - 0,0416$).

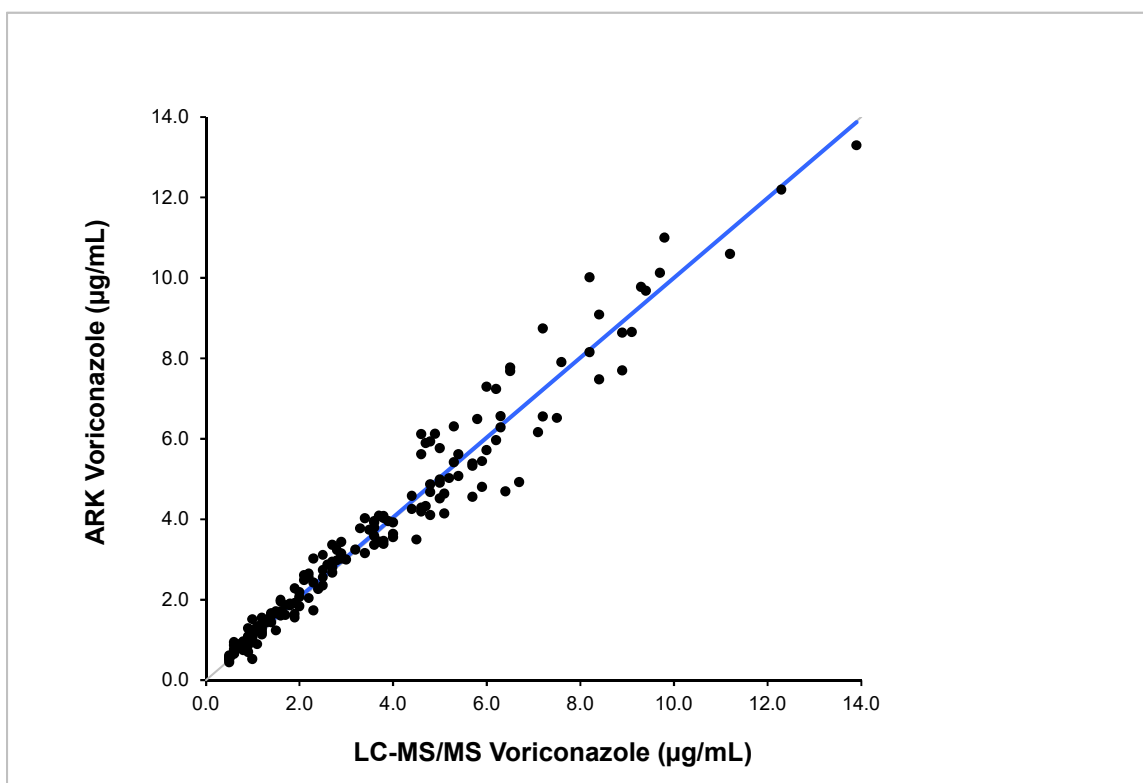
Nominal (µg/ml)	Resultados medidos (µg/ml)	Resultados previstos (de primer orden)	Resultados previstos (de segundo orden)	Diferencia
0,0	0,00	-0,04	0,02	NA
0,5	0,43	0,47	0,51	0,04 µg/ml
1,0	1,02	0,98	1,01	0,03 µg/ml
2,0	2,05	2,00	2,00	0,00 µg/ml
4,0	4,21	4,04	4,00	-1,0%
6,0	5,89	6,08	6,02	-1,1%
8,0	8,08	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

*Por encima del rango de medición

Comparación de métodos

Fueron realizados estudios de comparación de métodos empleando como guía el protocolo EP9-A3 de CLSI. Fueron comparados los resultados del Ensayo del voriconazol II de ARK con los resultados de LC-MS/MS. Se realizó un análisis de regresión de Passing-Bablok para 165 muestras de suero con concentraciones de voriconazol conformes a LC-NS/MS que oscilaban entre 0,5 µg/ml y 13,9 µg/ml. Las estadísticas de la regresión de Pasing-Bablok ¹⁹ se muestran a continuación (con 95% límites de confianza).

Pendiente	0,99	(0,96 a 1,03)
Intersección en y	0,08	(0,04 a 0,17)
Coefficiente de correlación (r ²)	0,96	(0,94 a 0,97)
Número de muestras	165	



Precisión

La precisión fue determinada según el procedimiento descrito en el protocolo EP5-A3 de CLSI. En el estudio fueron utilizados controles de tres niveles y tres muestras de voriconazol en suero humano agrupado. Cada nivel fue ensayado por cuadruplicado dos veces al día durante 20 días. Las series diarias distaban entre sí al menos dos horas. Fue calculada la precisión intraserial y la interdiaria, la DE total y los CVs porcentuales. Los resultados se muestran a continuación. Criterios de aceptación: <10% CV total.

Muestra	N	Promedio (µg/ml)	Repetibilidad Intraserial		Interserial		Interdiario		Reproducibilidad Total	
			DE	CV (%)	DE	CV (%)	DE	CV (%)	DE	CV (%)
Control de Voriconazol II de ARK										
BAJO	160	1,03	0,047	4,6	0,030	2,9	0,022	2,1	0,051	4,9
MEDIO	160	4,91	0,194	3,9	0,124	2,5	0,101	2,1	0,209	4,3
ALTO	160	9,39	0,394	4,2	0,242	2,6	0,207	2,2	0,426	4,5
Suero humano										
BAJO	160	1,02	0,043	4,2	0,029	2,8	0,024	2,4	0,047	4,6
MEDIO	160	5,03	0,182	3,6	0,149	3,0	0,111	2,2	0,217	4,3
ALTO	160	9,80	0,334	3,4	0,286	2,9	0,221	2,3	0,407	4,2

Fue recogido el suero de los pacientes tratados con voriconazol y fue agrupado para preparar tres niveles de concentración. Cada nivel fue ensayado por cuadruplicado dos veces al día durante 5 días. Las series diarias distaban entre

sí al menos dos horas. La prueba se realizó mediante tres lotes independientes del Ensayo de Voriconazol II de ARK. La precisión total iba de 3,3 al 6,9% CV entre todos los niveles y lotes probados.

Muestra	N	Promedio (µg/ml)	Repetibilidad Intraserial		Interserial		Interdiario		Reproducibilidad Total	
			DE	CV (%)	DE	CV (%)	DE	CV (%)	DE	CV (%)
Lote 1										
BAJO	40	1,03	0,053	5,2	0,041	4,0	0,032	3,1	0,062	6,0
MEDIO	40	4,95	0,237	4,8	0,095	1,9	0,077	1,6	0,243	4,9
ALTO	40	10,58	0,660	6,2	0,391	3,7	0,360	3,4	0,728	6,9
Lote 2										
BAJO	40	0,96	0,040	4,2	0,045	4,7	0,038	3,9	0,058	6,0
MEDIO	40	4,80	0,271	5,7	0,106	2,2	0,064	1,3	0,271	5,7
ALTO	40	10,69	0,574	5,4	0,296	2,8	0,252	2,4	0,604	5,7
Lote 3										
BAJO	40	0,99	0,030	3,1	0,018	1,8	0,011	1,1	0,033	3,3
MEDIO	40	4,76	0,186	3,9	0,085	1,8	0,060	1,3	0,186	3,9
ALTO	40	10,50	0,625	6,0	0,321	3,1	0,299	2,8	0,677	6,5

Sustancias interferentes

Fueron realizados estudios de interferencias empleando como guía el protocolo EP7-A2 de CLSI. Fueron evaluadas concentraciones clínicamente altas de las siguientes sustancias potencialmente interferentes en sueros con niveles conocidos de voriconazol (1,0 y 5,0 µg/ml). Fue ensayada cada muestra usando el Ensayo del Voriconazol II de ARK junto con un control sérico de voriconazol. El resultado de la medición del voriconazol arrojó un error $\leq 10\%$ en presencia de sustancias interferentes a los niveles testados.

Sustancia interferente	Concentración interferente	Porcentaje de recuperación	
		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
Gamma globulina	12 g/dl	106,3	97,9
Hemoglobina	1000 mg/dl	103,0	93,5
Factor reumatoide	1000 UI/ml	103,5	100,1
Triglicéridos	1000 mg/dl	107,2	99,2
Ácido úrico	30 mg/dl	105,5	96,2

Especificidad

Metabolismo

La farmacocinética del voriconazol es altamente variable y no lineal, y es debida primariamente al polimorfismo del metabolismo del CYP2C19. Tras la administración oral e intravenosa, el voriconazol se metaboliza extensamente en metabolitos inactivos incluyendo el *N*-voriconazol óxido, el 4-hidroxi-voriconazol y el di-hidroxi-voriconazol. El voriconazol y su principal metabolito, el *N*-voriconazol óxido, están presentes cuantitativamente en el suero ²⁰, mientras que los metabolitos hidroxilados son excretados fácilmente con la orina. La concentración de metabolito de *N*-óxido por lo general no excede de la concentración del fármaco original. La farmacocinética del voriconazol puede ser influenciada además por otras enzimas metabolizadoras de fármacos y por las diferencias debidas a la edad en el metabolismo de fármacos.

Metabolito

La reactividad cruzada del metabolito *N*- voriconazol óxido (5,0 µg/ml o 10,0 µg/ml) en el Ensayo del voriconazol II de ARK no fue clínicamente significativa ($\leq 3,0\%$ de reactividad cruzada) cuando se ejecutó la prueba en ausencia (0,0 µg/ml) o en presencia de voriconazol (1,0 µg/ml o 5,0 µg/ml) en suero humano.

N-óxido de voriconazol (µg/ml)	Voriconazol medido en ausencia o presencia 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

Reactividad cruzada

Los compuestos relacionados a continuación no interfirieron en el Ensayo de voriconazol II de ARK en ausencia (0,0 µg/ml) ni en presencia de voriconazol (1,0 µg/ml y 5,0 µg/ml). Los niveles testados eran idénticos o superiores a las concentraciones fisiológicas o farmacológicas máximas. La concentraciones del voriconazol de las muestras que contenían el interferente fueron comparadas al nivel de voriconazol en un control de suero normal.

Concentración del	Compuesto (µg/ml)	Concentración del	Compuesto (µg/ml)
Abacavir	30	Lopinavir	30
Acetaminofén	200	Lorazepam	10
Alprazolam	5	Maraviroc	10
Amikacina	100	Meropenem	500
Anfotericina	100	Metotrexato	100
Amprenavir	30	Metronidazol	200
Atazanavir	30	Micafungin	300

Concentración del	Compuesto (µg/ml)	Concentración del	Compuesto (µg/ml)
Atovaquone	100	Morfina	10
Bendamustina	30	Ácido micofenólico	40
Bosutinib	100	Nelfinavir	30
Cefepima	500	Nevirapina	30
Ceftazidima	500	Olanzapina	10
Ciprofloxacino	100	Penicilina V	100
Citalopram	10	Piperacilina	500
Clonazepam	10	Posaconazol	20
Codeína	10	Prednisolona	200
Colistimetato de sodio	100	Ritonavir	30
Ciclosporina A	40	Sirolimus	10
Darunavir	30	Stavudina	30
Dasatinib	100	Tazobactam	100
Efavirenz	30	Tacrolimus	10
Emtricitabina	30	Tenofovir	30
Eritromicina	200	Tipranavir	30
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 Bibliografía

1. Información de prescripción. 2011. VFEND Pfizer Inc. New York, NY. http://www.pfizer.com/products/rx/rx_product_vfend.jsp
2. Park, W.B. et al. 2012. The effect of therapeutic drug monitoring on safety and efficacy of voriconazole in invasive fungal infections: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* **55**:1080-1087.
3. Ashbee, H. R. et al. 2014. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: Guidelines from the British Society for Medical Mycology. *J Antimicrob Chemother* **69**:1162-1176.
4. Hamada, Y. et al. 2013. Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of voriconazole: a consensus review of the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring. *J Infect Chemother* **19**:381-392.
5. Walsh, T.J. et al. 2008. Treatment of aspergillosis: Clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* **46**:327-360.

6. Bruggemann, R. J. et al. 2008. Therapeutic drug monitoring of voriconazole. *Ther Drug Monit* **30**:403-411.
7. Pascual, A. et al. 2008. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clin Infect Dis* **46**:201-211.
8. Thompson, G. R. and J. S. Lewis. 2010. Pharmacology and clinical use of voriconazole. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* **6**:83-94.
9. Hyland, R. 2003. Identification of the cytochrome P450 enzymes involved in the N-oxidation of voriconazole. *Drug Metab Dispos* **31**:542-547.
10. Murayama, N. et al. 2007. Roles of CYP3A4 and 2C19 in methyl hydroxylated and N-oxidized metabolite formation from voriconazole, a new anti-fungal agent, in human liver microsomes. *Biochem Pharmacol* **73**:2020-2026.
11. Weiss, J. et al. 2009. CYP2C19 genotype is a major factor contributing to the highly variable pharmacokinetics of voriconazole. *J Clin Pharmacol* **49**:196-204.
12. Lee, S. et al. 2012. Effect of CYP2C19 Polymorphism on the pharmacokinetics of voriconazole after single and multiple doses in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* **52**:195-203.
13. Trifilio, S. et al. 2005. Voriconazole therapeutic drug monitoring in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* **35**:509-513.
14. Trifilio, S. M. et al. 2009. Serial plasma voriconazole concentrations after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Antimicrob Agents Chemother* **53**:1793-1796.
15. Mitsani, D. et al. 2012. Prospective, observational study of voriconazole therapeutic drug monitoring among lung transplant recipients receiving prophylaxis: Factors impacting levels of and associations between serum troughs, efficacy, and toxicity. *Antimicrob Agents Chemother* **56**:2371-2377.
16. Bartelink, I. et al. 2013. Highly variable plasma concentrations of voriconazole in pediatric stem cell transplantation patients. *Antimicrob Agents Chemother* **57**:235-240.
17. Chen, J. et al. 2012. Therapeutic drug monitoring of voriconazole in children. *Ther Drug Monit* **34**:77-84.
18. Kang, M. K. et al. 2014. Voriconazole therapeutic drug monitoring is necessary for children with invasive fungal infection. *Korean J Pediatr Inf Dis* **21**:9-21.
19. Bablok, W. et al. 1988. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method

comparison studies in clinical chemistry. Part III. J Clin Chem Clin Biochem **26**:783 – 790.

20. Geist, M. J. P. et al. 2013. Steady state pharmacokinetics and metabolism of voriconazole in patients. J Antimicrob Chemother **68**:2592-2599.
21. CLSI. *Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens for Common Laboratory Tests; Approved Guideline—Fourth Edition* [Procedimientos para la manipulación y el procesamiento de muestras de sangre para pruebas de laboratorio comunes; Directriz aprobada — Cuarta edición]. *CLSI document GP44-A4* [Documento GP44-A4 del CLSI]. Wayne, PA: *Clinical and Laboratory Standards Institute* [Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio]; 2010.

14 Marcas registradas

ARK™ es una marca registrada de ARK Diagnostics, Inc.

Donde aparezcan otros nombres de producto, estos también podrían ser marcas registradas.



ARK Diagnostics, Inc.
Fremont, CA 94538 EE. UU.

Revisado en enero del 2025
1600-0385-00ES Rev 05