



ARK™ Topiramate Assay

Lire attentivement avant toute utilisation la présente notice d'emploi du test ARK Diagnostics, Inc. de détection de Topiramate et suivre les instructions qui y sont formulées. En cas de non-respect des instructions figurant dans la présente notice d'emploi, la fiabilité des résultats des tests ne peut être garantie.

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 USA
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
The Netherlands

Légende des symboles utilisés

	Code de lot	 YYYY-MM-DD	Utiliser avant/ date de péremption
	Numéro de catalogue		Fabricant
	Représentant autorisé		Marquage CE avec numéro de l'organisme notifié
	Procédé médical pour diagnostic in vitro		Limite de température
	Consulter la notice d'emploi		Réactif 1/ Réactif 2
	Usage réservé à la prescription		

1 Dénomination

ARKTM Topiramate Assay

2 Utilisation visée

Le test ARK de détection de Topiramate est une analyse immuno-enzymatique en phase homogène destinée à la détermination quantitative de Topiramate dans le sérum humain sur des analyseurs automatisés de chimie clinique. Les résultats obtenus sont utilisés pour le diagnostic et le traitement de la surdose de Topiramate et pour la surveillance des concentrations de Topiramate, afin d'assurer une thérapie appropriée.

3 Résumé et explication du test

Le Topiramate (2,3 :4,5-Di-O-isopropylidène-β-D-fructopyranose sulfamate) est un médicament anti-convulsivant homologué pour utilisation dans le traitement de l'épilepsie. Il est souvent prescrit comme monothérapie ou bien comme un composant d'une polythérapie aux anti-épileptiques.¹

4 Principes du procédé

Le test ARK de détection de Topiramate repose sur une technique immuno-enzymatique homogène basée sur la compétition entre le médicament contenu dans l'échantillon et l'épitope de Topiramate marqué avec l'enzyme glucose-6-phosphate déhydrogénase (G6PDH) pour liaison sur le réactif anticorps. Lorsque le réactif lie les anticorps, l'activité enzymatique diminue. En présence de médicament dans l'échantillon, l'activité enzymatique augmente et est directement liée 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 réagit uniquement avec l'enzyme bactérienne utilisée dans le test.

5 Réactifs

REF	Description du produit	Quantité/Volume
5015-0001-00	ARK™ Topiramate Assay Réactif R1 – Anticorps/substrat Anticorps polyclonaux de lapin au topiramate, glucose-6-phosphate, nicotinamide adénine dinucléotide, albumine de sérum bovin, conservateurs et stabilisateurs	1 X 28 ml
	Réactif R2 – Enzyme Épitope de topiramate marqué avec du G6PDH bactérien, tampon, albumine de sérum bovin, conservateurs et stabilisateurs	1 X 14 ml

*Les anticorps sont produits sélectivement comme une fraction épitopique de Topiramate.

Manipulation des réactifs et conservation

Les réactifs utilisés dans le test ARK de Topiramate sont fournis sous forme liquide, prêts à l'emploi et peuvent être utilisés directement à la sortie du réfrigérateur. Lorsqu'ils ne sont pas utilisés, les réactifs doivent être conservés à une température entre 2°C et 8°C (36-46°F), en position verticale avec les capuchons fermement vissés. S'ils sont conservés conformément aux instructions, les réactifs sont stables jusqu'à la date de péremption imprimée sur l'étiquette. Ne pas congeler les réactifs. Éviter toute exposition prolongée à des températures supérieures à 32°C (90°F). **La conservation inappropriée des réactifs peut affecter la performance du test.**

6 Avertissements et précautions

- Pour usage de diagnostic **in vitro**. Pour un usage professionnel en laboratoire
- Pour utilisation sur prescription uniquement. *Attention : Selon la loi fédérale américaine, ce dispositif ne peut être utilisé que par un médecin ou sur demande d'un médecin.*
- Les réactifs **R1** et **R2** sont fournis comme un ensemble assorti et ne doivent pas être interchangeables avec d'autres réactifs provenant de lots différents.

7 Prélèvement des échantillons et préparation pour l'analyse

- Il incombe à chaque laboratoire de fournir un échantillon valide pour analyse conformément à ses procédures qualité.
- Il est nécessaire de disposer de sérum ou de plasma. Par souci de cohérence, il est recommandé d'utiliser la même matrice d'échantillon pour chaque patient. À des fins de cohérence, il s'est avéré une bonne pratique d'utiliser la même matrice d'échantillonnage pour chaque

patient. Un échantillon avec une concentration minimale à l'état d'équilibre (avant dose) est généralement accepté comme tout à fait cohérent pour le contrôle de substances thérapeutiques (TDM). L'heure de la prise de sang depuis la dernière administration de dose doit être notée.

- Le sang entier ne peut être utilisé. Les anticoagulants suivants peuvent être utilisés avec le présent test :
 - Héparine de sodium
 - Héparine de lithium
 - EDTA de potassium
- 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.²
- Afin de préserver l'intégrité de l'échantillon à partir du prélèvement jusqu'à l'analyse, ne pas provoquer la formation de mousse et éviter les congélations et décongélations répétées.
- La fibrine, les globules rouges et autres particules de matière peuvent fausser les résultats. Assurer une centrifugation adéquate. La présence de bulles ou de mousse sur les échantillons peut entraîner un prélèvement insuffisant d'échantillon et des résultats erronés (trop bas).
- Chaque laboratoire doit consulter la documentation disponible et les données internes concernant la stabilité de l'échantillon.
- Selon les études réalisées par ARK Diagnostics, 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 (≤ -10 °C) jusqu'à quatre semaines avant d'être testés. Des précautions doivent être prises afin de limiter le nombre de cycles de congélation/décongélation.
- **Traiter tous les échantillons provenant de patients comme potentiellement infectieux**

8 Procédé

Matériel fourni

Test ARK de détection de Topiramate – REF 5015-0001-00

Matériel nécessaire – fourni séparément

Calibrateur ARK du test de Topiramate – REF 5015-0002-00

Instruments

Les réactifs **R1** et **R2** peuvent, avant l'emploi, devoir être transférés dans des conteneurs de réactif adaptés aux analyseurs. 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 Topiramate 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 du test

Pour effectuer le test ou bien l'étalonner, se conférer au manuel de l'opérateur spécifique aux instruments.

Étalonnage

Effectuer un étalonnage complet (6-points) en utilisant les calibrateurs ARK du test de Topiramate A, B, C, D, E, et F; tester les calibrateurs en double. L'étalonnage est nécessaire pour chaque nouveau numéro de lot de kit de réactifs. Vérifier la courbe d'étalonnage sur au moins deux niveaux de contrôle qualité conformément au plan d'assurance qualité de laboratoire établi. Le calibrateur CAL A est le blanc d'étalonnage.

Quand un nouvel étalonnage est-il nécessaire ?

- Lorsqu'un nouveau numéro de lot de réactifs est en usage,
- Lorsque les résultats de contrôle de qualité le demandent,
- Lorsque les protocoles standards de laboratoire l'exigent.

Contrôle de qualité (CQ)

Les laboratoires doivent fixer des procédures de CQ pour le test ARK de Lamotrigine. Toutes les opérations de contrôle de qualité et de tests doivent être conduites conformément à la réglementation locale, de l'État et/ou fédérale ou aux procédures d'accréditation.

Le code des Bonnes Pratiques de Laboratoire stipule que deux niveaux au moins de contrôle de qualité (points haut et bas de décision médicale) doivent être testés chaque jour où des échantillons de patients sont analysés et chaque fois qu'un étalonnage est effectué. Vérifier les valeurs de contrôle pour détecter des tendances ou des altérations. En cas de détection de tendances ou d'altérations, ou bien si le contrôle ne récupère pas dans la plage de valeurs spécifiée, réviser tous les paramètres opératoires conformément à vos procédures de qualité de laboratoire clinique. Contacter le service clientèle pour une plus ample assistance.

Protocole de dilution manuelle

Pour estimer les niveaux de médicament dans les échantillons dépassant la limite de 54 µg/mL, diluer manuellement l'échantillon avec le calibrateur zéro (CAL A). Multiplier le résultat obtenu par le facteur de dilution.

$$\text{Facteur de dilution manuelle} = \frac{\text{Vol. de l'échantillon} + \text{Volume du CAL A}}{\text{Volume de l'échantillon}}$$

9 Résultats

Consigner les unités des résultats en µg/ml ou µmol/l. Pour convertir les résultats de µg/ml en µmol/l de Topiramate, multiplier la valeur en µg/ml par 2,95. La valeur de Topiramate fournie par ce test doit être utilisée conjointement avec d'autres données cliniques. Pour les codes d'erreur de résultats, se référer au manuel de l'opérateur spécifique aux instruments

10 Limitations du procédé

Le présent test est conçu pour être utilisé uniquement avec du sérum ou du plasma. Se reporter au chapitre **Prélèvement des échantillons et préparation pour le test et caractéristiques spécifiques de performance.**

11 Valeurs attendues

Une plage de valeurs de référence pour Topiramate n'a pas été clairement établie. Il existe une corrélation non cohérente entre les niveaux de topiramate circulants et la toxicité, les effets indésirables ou l'efficacité clinique.³ Par conséquent, la surveillance de la concentration de topiramate chez les patients est justifiée.

Des plages de référence pour le contrôle des crises ont été proposées, avec des concentrations minimales d'échantillons de 5 à 20 µg/mL (15 à 60 µmol/L)³⁻⁶ et de 2 à 10 µg/mL⁷ en neuropsychopharmacothérapie. La

surveillance du topiramate est recommandée pendant et après la grossesse.⁸

Les valeurs de concentrations de Topiramate doivent être évaluées dans le contexte d'autres données cliniques et procédés de diagnostic. Les cliniciens doivent exercer une surveillance serrée des patients pendant le traitement et les ajustements posologiques. Les propriétés pharmacocinétiques peuvent largement varier, tout particulièrement en présence de médicaments concomitantes, en raison de l'âge, et/ou d'une fonction rénale compromise. De nombreux échantillons peuvent être nécessaires pour déterminer les concentrations à l'état d'équilibre chez certains patients.

12 Caractéristiques spécifiques de performance

Les données enregistrées sont représentatives de la performance des analyseurs automatisés de chimie clinique. Chaque laboratoire est responsable de la vérification des performances sur la base des paramètres établis pour son propre analyseur. Les caractéristiques de performance suivantes ont été obtenues sur le système Roche/Hitachi 917.

Sensitivité

Limite de Quantification (LDQ)

La LDQ du test ARK de Topiramate a été déterminée conformément à la directive CLSI EP17-A et définie comme la plus basse concentration pour laquelle on observe une précision inter-analyse et une récupération acceptables (souvent considérées comme étant $\leq 20\%$ CV avec une récupération de $\pm 15\%$). La LDQ a été fixée à 1,5 $\mu\text{g/ml}$ et peut dépendre de la performance spécifique de l'analyseur.

Plage de mesures

La plage de mesures du test s'étend de 1,5 à 54,0 $\mu\text{g/ml}$. Consigner les résultats inférieurs à cette plage comme $< 1,5 \mu\text{g/ml}$. Consigner les résultats supérieurs à cette plage comme $> 54,0 \mu\text{g/ml}$ ou supérieurs à la LDQ spécifique établie dans votre laboratoire.

Fidélité

La fidélité (récupération analytique) a été vérifiée en ajoutant du Topiramate concentré à du sérum humain testé négativement pour le Topiramate. Un stock de concentré de Topiramate hautement purifié a été ajouté en proportion volumétrique à du sérum humain testé négativement pour le Topiramate et représentant des concentrations de médicament englobant toute la fourchette du test. Vingt répliqués de chaque échantillon

ont été testés. Une moyenne des résultats a été établie et comparée à la concentration cible et au pourcentage de récupération. Voir les résultats ci-dessous :

$$\% \text{ Récupération} = 100 \times \frac{\text{concentration moyenne récupérée}}{\text{concentration théorique}}$$

Concentration théorique (µg/ml)	Concentration moyenne récupérée (µg/ml)	Pourcentage de récupération
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

Linéarité

Des études de linéarité ont été réalisées selon le protocole EP6-Ed2 du CLSI. Un prélèvement sérique de 60,0 µg/l a été préparé et des dilutions ont été effectuées proportionnellement au sérum humain négatif pour le topiramate. Les concentrations en topiramate s'étendaient de 1,8 à 54 µg/ml. La linéarité a été démontrée entre 1,8 et 54,0 µg/mL avec un écart maximal de 12 % par rapport à la linéarité. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-après.

Valeur nominale (µg/mL)	Moyenne (µg/mL) (N=6)	Écart par rapport à la linéarité (µg/mL)	% d'écart par rapport à la linéarité
1,8	1,7	-0,21	-11,3 %
2,4	2,4	-0,11	-4,6 %
3,0	3,0	-0,14	-4,4 %
3,6	3,7	-0,04	-1,0 %
4,2	4,4	0,07	1,7 %
4,8	4,9	-0,03	-0,6 %
5,4	5,8	0,20	3,6 %
6,0	6,3	0,05	0,7 %
18,0	18,9	0,25	1,4 %
30,0	31,4	0,35	1,1 %

42,0	44,8	1,32	3,0 %
54,0	56,5	0,65	1,2 %

Comparaison des méthodes

Des études de corrélation ont été effectuées sur la base de la directive CLSI/NCCLS, protocole EP9-A2. Les résultats du test ARK de Topiramate ont été comparés aux résultats obtenus par une immuno-analyse FPIA disponible dans le commerce. Les concentrations de Topiramate s'étendaient de 1,5 µg/ml à 53,4 µg/ml. Les résultats de l'analyse de régression Passing-Bablok⁹ pour l'étude sont présentés ci-dessous.

Pente	0,99
Ordonnée	-0,17
Coefficient de corrélation (r ²)	0,99
Nombre d'échantillons	113

Précision

La précision a été déterminée comme décrit dans la directive CLSI/NCCLS protocole EP5-A2 en utilisant des contrôles à trois niveaux et un pool de trois échantillons de sérum humain contenant du Topiramate. Chaque niveau a été évalué en quadruple, 2 fois par jour pendant 20 jours. Chacun des cycles journaliers a été effectué à deux heures d'intervalle au moins. L'écart type (SD) et le coefficient de variation (CV) en pourcent ont été calculés pendant le cycle, d'un jour à l'autre et en valeur totale. Critère d'acceptance : ≤10% CV. Voir les résultats ci-dessous :

Échantillon	N	Moyenne (µg/ml)	Pendant le cycle		D'un jour à l'autre		Intra-laboratoire	
			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

Substances interférentes

Des études d'interférence ont été effectuées sur la base de la directive CLSI/NCCLS protocole EP7-A2. Les concentrations élevées d'un point de vue clinique de substances potentiellement interférentes contenues dans le sérum à des taux connus de Topiramate (approximativement 5 et 20 µg/ml) ont été évaluées. Chaque échantillon a été analysé à l'aide du test ARK de Topiramate, étayé par un contrôle de Topiramate dans le sérum.

L'évaluation de Topiramate a donné une erreur de ≤ 10 % sur la présence de substances interférentes aux taux testés.

Substance interférente	Concentration interférente
Albumine	12 g/dl
Bilirubine	60 mg/dl
Cholestérol	301 mg/dl
Gammaglobuline	10 g/dl
Hémoglobine	1000 mg/dl
Héparine	200 unités/ml
Facteur rhumatoïde	1000 UI/ml
Triglycérides	1105 mg/dl
Acide urique	25 mg/dl

Spécificité

La réactivité croisée a été testée pour un métabolite connu du Topiramate. Le test a également porté sur les autres médications administrées habituellement en concomitance avec le Topiramate et des médicaments anti-épileptiques, afin de déterminer si ces composés pouvaient influencer la quantification de la concentration de Topiramate à l'aide du test ARK de détection du Topiramate. De fortes concentrations de ces composés ont été ajoutées dans des pools de sérum contenant des concentrations thérapeutiques de Topiramate faibles (5 $\mu\text{g/ml}$) et élevées (20 $\mu\text{g/ml}$). Les échantillons ont été testés et les concentrations de Topiramate des échantillons contenant des composés interférents ont été comparées au contrôle sérique

Métabolites

Les métabolites du Topiramate sont présents en premier lieu dans l'urine de patients sous traitement au Topiramate.¹⁰ Il est peu probable que les résultats du test ARK du Topiramate concernant le sérum et le plasma soient affectés par le métabolisme du Topiramate, car en règle générale, les concentrations de métabolites dans le plasma ne sont pas significatives sur le plan clinique. La réactivité croisée du métabolite suivant a été testée.

Métabolite	Conc. de métabolite (µg/ml)	Pourcentage de réactivité croisée		Pourcentage d'interférence	
		Basse concentr.	Haute concentr.	Basse concentr.	Haute concentr.
		Topiramate	Topiramate	Topiramate	Topiramate
9-Hydroxy-topiramate	40,0	1,2	1,6	8,6	3,2

Interférences médicamenteuses

L'anticorps sélectif du Topiramate n'a pas présenté de réaction croisée avec la plupart des anticonvulsivants et autres médicaments testés, administrés en concomitance. Une concentration élevée de chaque composé a été ajoutée à du sérum humain normal présentant des taux connus de Topiramate (approximativement 5 et 20 µg/ml) et analysée avec un contrôle sérique de Topiramate. La quantification du Topiramate a donné une erreur ≤10 % quant à la présence de composés du médicament aux taux testés

Composé	Concentration (µg/ml)	Composé	Concentration (µg/ml)
Acétaminophène	50	Levetiracetam	200
Acétozolamide	50	Méhysergide	100
Alprazolam	20	Métoprolol	100
Amitriptyline	10	Nadolol	150
Acide acétylsalicylique	100	Naproxen	600
Aténolol	50	Nimodipine	100
Caféine	100	Nortriptyline	10
Carbamazépine	100	Oxcarbazépine	50
Chlorthalidone	100	Phénelzine	15
Clonazépam	50	Phénobarbital	40
Clorzébate	20	Phénytoïne	50
Diazépam	50	Primidone	100
Dichlorphénamide	40	Protriptyline	20
Ethosuximide	500	Acide salicylique	750
Famotidine	50	Sulfanilamide	2000
Felbamate	500	Tiagabine	200
Flurazépam	20	Tolbutamide	750
Furosémide	10	Acide valproïque	200
Gabapentine	100	Vérapamil	100
Hydrochlorothiazide	60	Vigabatrine	150
Ibuprofène	500	Zonisamide	200
Lamotrigine	100		

13 Références bibliographiques

1. Topamax® Prescribing Information. 2009. Janssen Pharmaceuticals Inc. (Titusville, NJ); www.topamax.com.
2. 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.
3. Johannessen, S. I. *et al.* 2003. Therapeutic Drug Monitoring of the Newer Antiepileptic Drugs. *Ther Drug Monit.* **25**:347-63.
4. Johannessen Landmark, C. *et al.* 2020. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs: current status and future prospects. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* **16**, 227–238.
5. Patsalos, P. N. *et al.* 2008. Antiepileptic drugs – best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: A position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* **49**:1239-1276.
6. Patsalos, P. N. *et al.* 2018. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs in epilepsy: A 2018 update. *Ther Drug Monit* **40**:526-548.
7. Hiemke, C. *et al.* 2018. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry* **51**:9-62.
8. Arfman, I. J. *et al.* 2020. Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Women with Epilepsy Before, During, and After Pregnancy. *Clin. Pharmacokinet.* **59**, 427–445.
9. Bablok, W., Passing, H., Bender, R., and 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**:783-90.
10. Britzi, M. *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.

14 Marques déposées

ARKTM est une marque déposée de **ARK** Diagnostics, Inc.
Toutes les autres marques et produits sont des marques commerciales appartenant à leurs compagnies respectives.
Brevet U.S. n°. 5,952,187



ARK Diagnostics, Inc.
Fremont, CA 94538 USA

Révision, mars 2025
1600-0105-00FR Rév. 07