Produit réservé à l'exportation –
Non commercialisé aux États-Unis

ARK™ *Apixaban Assay*

Il est impératif de lire attentivement la présente notice ARK Diagnostics, Inc. relative au produit ARK Apixaban Assay avant toute utilisation. Les instructions de cette notice doivent être suivies scrupuleusement. La fiabilité des résultats du dosage ne peut pas être garantie en cas de non-respect de ces instructions. Le système de test ARK Apixaban Assay inclut des kits de test fournis séparément pour les produits ARK Apixaban Assay, ARK Apixaban Calibrator et ARK Apixaban 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

CE
2797

ARK Diagnostics, Inc.
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

LOT	Code de lot	YYYY-MM-DD	Utiliser avant le/Date d'expiration
REF	Référence catalogue		Fabricant
EC REP	Représentant autorisé	CE 2797	Marquage CE avec numéro de l'organisme notifié
IVD	Dispositif médical de diagnostic in vitro		Limite de température
	Consulter les instructions d'utilisation	R1 R2	Réactif 1/Réactif 2
Rx Only	Pour utilisation sur prescription uniquement		

© 2026, ARK Diagnostics, Inc.

Kit de réactif REF 5047-0001-00

1 Dénomination

ARK™ *Apixaban Assay*

2 Utilisation prévue

ARK Apixaban Assay est un essai immunologique enzymatique homogène destiné à la détermination quantitative d'apixaban du plasma humain citraté à 3,2 % sur les analyseurs de biochimie clinique automatisés. Les concentrations d'apixaban peuvent être utilisées pour faciliter la prise en charge des patients traités avec de l'apixaban dans les cas suivants, où la mesure des niveaux d'apixaban pourrait fournir des informations supplémentaires :

- Patients à risque d'hémorragie majeure

- Patients hémorragiques

Le dosage n'est pas un test unique et les résultats doivent être utilisés en conjonction avec d'autres résultats cliniques et de laboratoire.

Son utilisation est réservée aux patients adultes.

3 Résumé et explication du test

L'apixaban (*Eliquis*®, Bristol-Myers Squibb Pharma Company) 1-(4-méthoxyphényl)-7-oxo-6-[4-(2-oxopipéridin-1-yl)phényl]-4,5,6,7-tétrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide) est un anticoagulant oral direct indiqué[1]

- pour réduire le risque d'accident vasculaire cérébral et d'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire.
- pour la prophylaxie de la thrombose veineuse profonde (TVP) pouvant entraîner une embolie pulmonaire (EP) chez les patients ayant subi une chirurgie avec pose de prothèse de la hanche ou du genou.
- pour le traitement de la TVP et de l'EP, et pour la réduction du risque de récidive de TVP et d'EP après le traitement initial.

La mesure de la concentration d'apixaban est recommandée par le document de consensus du Conseil international de normalisation en hématologie (ICSH) fournissant des conseils aux laboratoires sur la mesure des anticoagulants oraux directs (AOD) dans certains scénarios cliniques, y compris les situations non urgentes (âge avancé, insuffisance rénale grave ou dépendance à la dialyse, interventions antérieures à haut risque hémorragique, indice de masse corporelle >40 kg/m2 ou interactions médicamenteuses), les situations urgentes (hémorragie aiguë ou détermination de stratégies d'inversion appropriées), la prise en charge périopératoire impliquant un risque hémorragique élevé, et la suspicion de surdosage.[2]

4 Principes de la procédure

ARK Apixaban Assay est un essai immunologique homogène basé sur la concurrence entre le médicament dans l'échantillon et l'apixaban marqué à l'enzyme glucose-6-phosphate déshydrogénase (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 liée à la concentration de médicament. L'enzyme active convertit la coenzyme nicotinamide adénine dinucléotide (NAD) en NADH (nicotinamide adénine dinucléotide réduit) qui est mesuré 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 l'essai.

5 Réactifs

RÉF.	Description du produit	Quantité/Volume
5047-0001-00	**ARK Apixaban Assay** **Réactif R1 – Anticorps/substrat** Anticorps polyclonaux du lapin à l'apixaban, glucose-6-phosphate, nicotinamide adénine dinucléotide, albumine de sérum bovin, azoture de sodium et stabilisants	1 x 28 ml
	Réactif R2 – Enzyme Apixaban marqué à l'enzyme G6PDH bactérienne, tampon, albumine de sérum bovin, azoture de sodium et stabilisants	1 X 14 ml

Manipulation et stockage des réactifs

Les réactifs ARK Apixaban 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 du système de dosage.** Selon les données de référence, les réactifs restent stables jusqu'à 60 jours lorsqu'ils sont stockés dans l'instrument.

Les produits ARK Apixaban ont une teneur en azoture de sodium ≤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 du système de dosage.

6 Avertissements et précautions

- Pour un **usage diagnostique in vitro**. Pour un usage professionnel en laboratoire uniquement.
- 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.*
- Son utilisation est réservée aux patients adultes.
- Le dispositif n'est pas destiné à la surveillance des patients prenant de l'héparine ou d'autres inhibiteurs oraux directs du facteur Xa.
- Les réactifs R1 et R2 sont fournis ensemble et ne doivent pas être interchangés avec des réactifs provenant de numéros de lot différents.
- Les réactifs ont une teneur en azoture de sodium ≤0,09 %.
- Le système de dosage doit uniquement être utilisé sur la base des informations obtenues lors des évaluations cliniques et d'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 plasma citraté est requis. Le prélèvement sanguin doit être effectué avec des tubes de prélèvement de plasma citraté à 3,2 %. Il n'est pas possible d'utiliser du sang total.
- 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.[3]
- Éviter la formation de mousse et les cycles répétés de congélation/décongélation 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. Procéder à une centrifugation adéquate.
- La présence de bulles ou de mousse sur les échantillons peut réduire le volume d'échantillon utilisable et entraîner des résultats erronés.
- Chaque laboratoire doit consulter la documentation disponible et les données internes concernant la stabilité de l'échantillon.
- Les échantillons clarifiés peuvent être stockés jusqu'à une semaine à une température comprise entre 2 et 8 °C selon les informations de référence. Si les tests sont repoussés à plus d'une semaine, les échantillons doivent être stockés congelés (≤ -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 des patients comme s'ils étaient potentiellement infectieux.**

8 Procédure

Matériel fourni
ARK Apixaban Assay – **REF** 5047-0001-00

Matériel requis – Fourni séparément
ARK Apixaban Calibrator – **REF** 5047-0002-00
Contrôles qualité – ARK Apixaban Control – **REF** 5047-0003-00

Instruments
Il peut être 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 Apixaban Assay, disponible auprès du distributeur ou du service clientèle ARK. Les fiches de protocole d'application 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 système de dosage avec d'autres paramètres ou d'autres analyseurs.

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

Séquence de dosage
Pour effectuer ou étalonner le système de dosage, consulter le manuel de l'opérateur spécifique à l'instrument.

Étalonnage
Effectuer une procédure d'étalonnage complète (6 points) en utilisant les produits ARK Apixaban Calibrators A, B, C, D, E et F ; utiliser deux fois chaque calibrateur. Une calibration est nécessaire pour chaque nouveau numéro de lot de kit de réactifs. Vérifier la courbe de calibration sur au moins deux niveaux de contrôle qualité conformément au plan d'assurance qualité de laboratoire établi.

Quand procéder au réétalonnage
- Chaque fois qu'un nouveau numéro de lot de réactifs est utilisé
- Chaque fois que les résultats de contrôle qualité l'exigent
- Chaque fois que les protocoles de laboratoire standard l'exigent

Contrôle qualité
Les laboratoires doivent établir les procédures de contrôle qualité pour le produit ARK Apixaban Assay. Tous les contrôles qualité requis et les tests doivent être réalisés conformément aux réglementations locales, nationales et/ou fédérales ou aux conditions d'accréditation. S'assurer que les

résultats des contrôles 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 de patients 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
Pour estimer les niveaux de médicament dans les échantillons dépassant la limite de quantification supérieure, diluer manuellement l'échantillon avec le calibrateur zéro (CAL A). Multiplier le résultat obtenu par le facteur de dilution.

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

9 Résultats

Consigner les résultats en ng/ml ou en nmol/l. Pour convertir en nmol/l les résultats de l'apixaban exprimés en ng/ml, multiplier la valeur en ng/ml par 2,176. La valeur d'apixaban obtenue avec ce système de dosage doit être utilisée en complément d'autres informations cliniques. Consulter le manuel de l'opérateur spécifique à l'instrument pour comprendre les codes d'erreur de résultat éventuels.

10 Limites de la procédure

Ce système de dosage est conçu pour être utilisé avec du plasma citraté uniquement. Consulter la section **Prélèvement et préparation des échantillons pour analyse**. Il est généralement recommandé d'utiliser systématiquement la même méthode pour les analyses d'un même patient en raison des risques de variabilité d'une méthode à une autre.

Le dosage n'est pas un test unique et les résultats doivent être utilisés en conjonction avec d'autres résultats cliniques et de laboratoire.

11 Valeurs attendues

ARK Apixaban Assay n'est pas destiné à la surveillance des patients traités avec de l'apixaban. Il n'existe pas actuellement suffisamment de preuves cliniques pour justifier la surveillance des médicaments thérapeutiques. Il n'existe donc pas de marge thérapeutique standard, car la marge pendant le traitement peut différer pour chaque patient.

Taux plasmatiques attendus (Directives 2021 de l'ICSH)[2] :

Condition	Dose (mg)	Minimale (ng/ml)	Maximale (ng/ml)
FANV[a]	2,5	79 (34 – 162)[c]	123 (69 – 221)
	5	103 (41 – 230)	171 (91 – 321)
EP/TEV[b]	2,5	32 (11 – 90)	67 (30 – 153)
	5	63 (22 – 177)	132 (59 – 302)
	10	120 (41 – 335)	251 (111 – 572)

[a]Fibrillation auriculaire non valvulaire
[b]Embolie pulmonaire ou thromboembolie veineuse
[c] 5 – 95[e] percentile
Les niveaux de médicament inférieurs à la concentration minimale du 5e percentile peuvent être considérés comme étant dans la marge « en dessous de la concentration du traitement », tandis que ceux supérieurs à la concentration maximale du 95e percentile peuvent être considérés comme étant « au-dessus de la concentration du traitement ».[4]

La concentration d'apixaban dans le plasma humain par rapport à l'état clinique n'a pas été bien définie. Le dosage hors indication se produit, et les facteurs associés au dosage hors indication comprenaient l'âge avancé, l'indice de masse corporelle inférieur, la diminution de la fonction rénale et l'insuffisance hépatique.[5,6]

Des conseils pratiques sur l'utilisation des tests de laboratoire dans la prise en charge des hémorragies chez les patients recevant des anticoagulants oraux directs doivent être consultés.[7,8] Un certain nombre de facteurs peuvent influencer l'hémostase. D'autres résultats de laboratoire et informations cliniques doivent également être utilisés pour évaluer l'état hématologique des patients avant toute décision médicale concernant la posologie de l'apixaban.

12 Caractéristiques de performance spécifiques

Il incombe à chaque laboratoire de vérifier les performances à l'aide des paramètres d'instrument établis pour son analyseur. Les caractéristiques de performance suivantes ont été obtenues avec le système Beckman Coulter AU680®.

Sensibilité

Limite de quantification (LDQ)

Les caractéristiques suivantes ont été déterminées selon le protocole EP17-A2 du CLSI pour le système de dosage ARK Apixaban Assay. Les performances peuvent varier en fonction de l'analyseur.

Critère	Apixaban (ng/ml)
Limite de blanc (LB) ; N = 60 Moyenne des 57e et 58e valeurs dans l'ordre croissant	0,65
Limite de détection (LD) ; N = 60 LB + 1,652 écart-type, où écart-type = 0,5	1,5
Limite de quantification (LQ) inférieure ; N = 40 LQ inférieure - 2 écarts-types > LD avec récupération et linéarité acceptables	3,0

Chaque laboratoire est chargé de déterminer les critères de consignation des concentrations en apixaban. La recommandation suivante du protocole EP17-A2 du CLSI peut être appropriée :

Résultat ≤ LB	indiquer « analyte non détectée ; concentration < LD »
LB < Résultat < LQ	indiquer « analyte détectée ; concentration < LQ »
Résultat ≥ LQ	indiquer le résultat mesuré

Plage de mesure

La plage de mesure du système de dosage ARK Apixaban Assay est comprise entre 3,0 et 400,0 ng/ml. Les échantillons contenant de l'apixaban à des concentrations plus élevées (>400,00 nmol/l) 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 de l'apixaban concentré dans du plasma humain citraté à 3,2 % exempt d'apixaban. Un concentré d'apixaban dans du méthanol a été ajouté volumétriquement à du plasma humain citraté exempt d'apixaban, représentant les concentrations médicamenteuses sur l'ensemble de la plage d'analyse. 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 (ng/ml)	Concentration récupérée moyenne (ng/ml)	Pourcentage de récupération (%)
3,0	3,4	111,7
16,0	17,2	107,4
40,0	41,3	103,3
80,0	83,4	104,3
160,0	172,9	108,1
300,0	294,8	98,3

Pourcentage de récupération moyen : 105,5

Linéarité

Des études de linéarité ont été réalisées selon le protocole EP6-Ed2 du CLSI. Un échantillon de plasma citraté d'apixaban d'une concentration de 500,0 ng/ml a été préparé et des dilutions ont été effectuées proportionnellement avec du plasma citraté humain exempt d'apixaban. La linéarité à des dilutions spécifiques a été considérée comme acceptable lorsque l'écart en pourcentage était ≤10 % de la linéarité. Une relation linéaire a été démontrée entre 3,0 et 400,0 ng/ml.

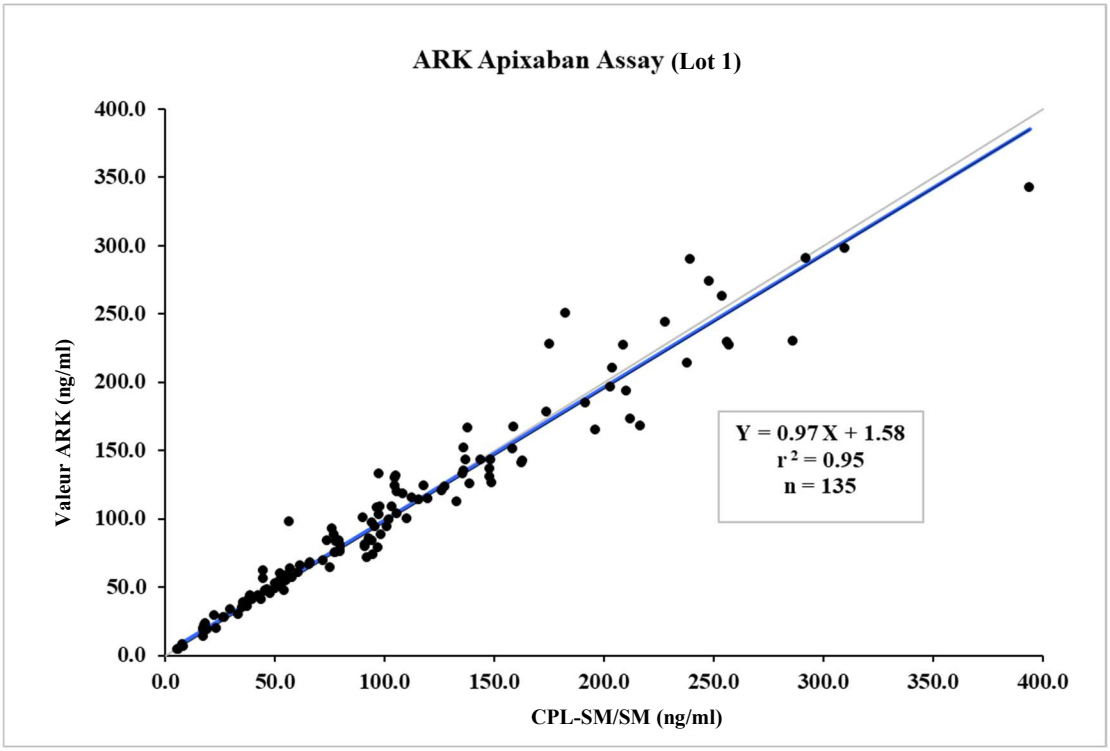
Valeur nominale (ng/ml)	Résultats (ng/ml)	Prévu	% de récupération	Écart par rapport à la linéarité	% d'écart par rapport à la linéarité (critères d'acceptation : ≤ 10 %)
0,0	0,4	0,0	S.O.	S.O.	S.O.
3,0	3,3	3,0	109,4	0,23	7,7 %
5,0	5,2	5,1	103,7	0,10	2,0 %
12,5	13,0	12,7	104,0	0,30	2,3 %
25,0	24,7	25,4	98,7	-0,74	-2,9 %
50,0	48,4	50,8	96,8	-2,42	-4,8 %
100,0	105,1	101,6	105,1	3,47	3,4 %
150,0	155,2	152,4	103,5	2,75	1,8 %
200,0	208,7	203,3	104,4	5,44	2,7 %
250,0	250,1	254,1	100,0	-4,01	-1,6 %
300,0	309,2	304,9	103,1	4,34	1,4 %
350,0	330,2	355,7	94,3	-25,51	-7,2 %
400,0	377,0	406,5	94,3	-29,51	-7,3 %

Comparaison des méthodes

Des études de comparaison des méthodes ont été réalisées en utilisant le protocole EP09-A3 du CLSI pour trois lots fabriqués. Chaque lot est constitué d'un ensemble distinct de réactifs de dosage R1 et R2, de calibrateurs et de contrôles. Chaque lot a été évalué sur un analyseur AU680 distinct. Les mesures de l'apixaban avec le système de dosage ARK Apixaban Assay ont été comparées aux déterminations par chromatographie en phase liquide avec spectrométrie de masse en tandem (CPL-SM/SM). Une analyse de régression Passing-Bablokk[9] a été réalisée pour 135 échantillons de plasma avec des concentrations en apixaban déterminées par CPL-SM/SM comprises entre 5,4 ng/ml et 394,0 ng/ml. Les statistiques de régression Passing-Bablok sont présentées ci-dessous (avec un intervalle de confiance de 95 %).

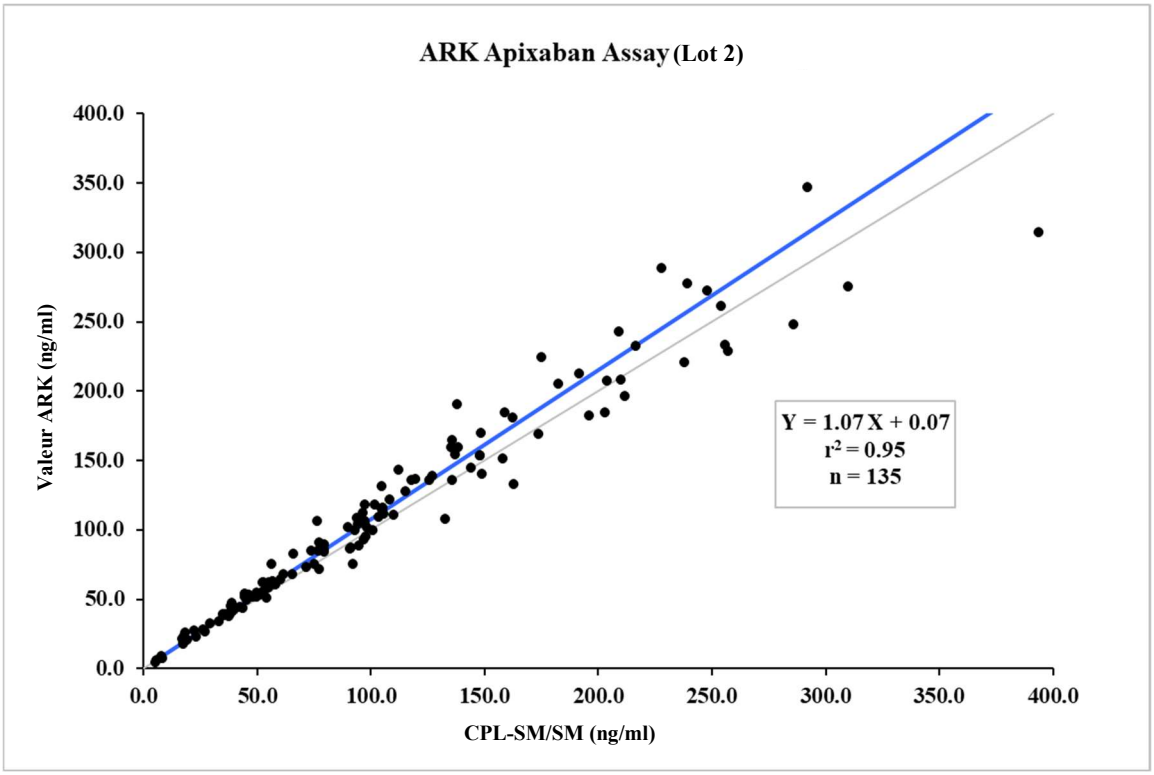
Lot n° 1

Pente	0,97	(0,94 à 1,01)
Ordonnée	1,58	(-0,56 à 4,07)
Coefficient de corrélation (r^2)	0,95	(0,93 à 0,96)
Nombre d'échantillons	135	



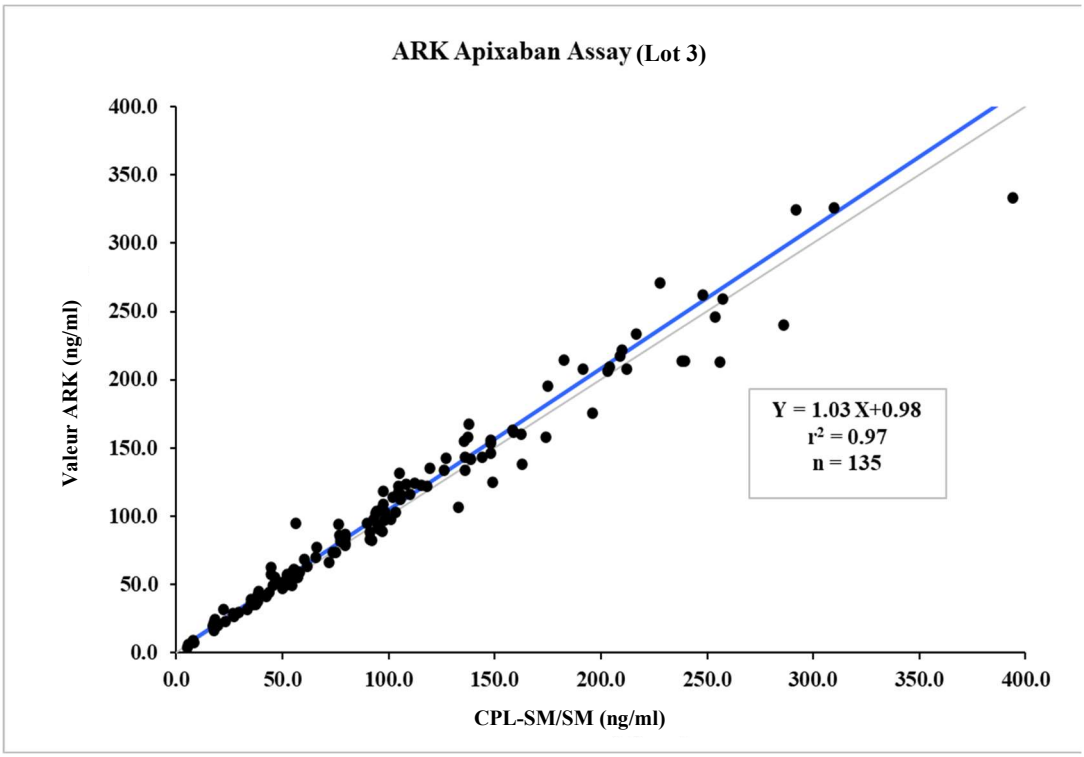
Lot n° 2

Pente	1,07	(1,03 à 1,11)
Ordonnée	0,07	(-1,48 à 2,48)
Coefficient de corrélation (r^2)	0,95	(0,96 à 0,98)
Nombre d'échantillons	135	



Lot n° 3

Pente	1,03	(1,01 à 1,06)
Ordonnée	0,98	(-0,67 à 2,85)
Coefficient de corrélation (r^2)	0,97	(0,95 à 0,98)
Nombre d'échantillons	135	



Précision

La précision a été déterminée comme indiqué dans le protocole EP05-A3 du CLSI pour trois lots fabriqués. Chaque lot est constitué d'un ensemble distinct de réactifs de dosage R1 et R2, de calibrateurs et de contrôles. Chaque lot a été évalué sur un analyseur AU680 distinct. Des contrôles à trois niveaux et trois prélèvements d'apixaban dans du plasma humain citraté à 3,2% poolé ont été utilisés dans l'étude. Chaque niveau a été analysé à quatre reprises deux fois par jour pendant 20 jours. Les cycles effectués chaque jour étaient espacés d'au moins deux heures. Les valeurs d'écart-type et de pourcentage de CV en cours de cycle, d'un jour à l'autre et totales pour le laboratoire ont été calculées. Les résultats sont présentés ci-après. Critères d'acceptation : ≤10 % du CV total pour le laboratoire.

Lot n° 1

Échan-tillon	N	Moyenne (ng/ml)	Répétabilité en cours de cycle		D'un jour à l'autre		Total pour le laboratoire	
			Écart-type	CV (%)	Écart-type	CV (%)	Écart-type	CV (%)
ARK Apixaban Control								
FAIBLE	160	10,1	0,525	5,2	0,398	4,0	0,646	6,4
MOYEN	160	29,2	0,944	3,2	0,662	2,3	1,241	4,3
ÉLEVÉ	160	201,1	9,482	4,7	8,831	4,4	13,519	6,7
Plasma humain								
FAIBLE	160	10,2	0,563	5,5	0,276	2,7	0,737	7,2
MOYEN	160	29,7	1,221	4,1	0,441	1,5	1,407	4,7
ÉLEVÉ	160	199,6	11,503	5,8	9,122	4,6	14,573	7,3

Lot n° 2

Échan-tillon	N	Moyenne (ng/ml)	Répétabilité en cours de cycle		D'un jour à l'autre		Total pour le laboratoire	
			Écart-type	CV (%)	Écart-type	CV (%)	Écart-type	CV (%)
ARK Apixaban Control								
FAIBLE	160	10,0	0,25	2,5	0,212	2,1	0,32	3,2
MOYEN	160	27,8	0,51	1,8	0,528	1,9	0,76	2,7
ÉLEVÉ	160	206,7	6,06	2,9	6,266	3,0	8,84	4,3
Plasma humain								
FAIBLE	160	9,3	0,20	2,1	0,158	1,7	0,27	2,9
MOYEN	160	28,1	0,40	1,4	0,442	1,6	0,63	2,2
ÉLEVÉ	160	199,6	5,03	2,5	5,112	2,6	7,58	3,8

Lot n° 3

Échan-tillon	N	Moyenne (ng/ml)	Répétabilité en cours de cycle		D'un jour à l'autre		Total pour le laboratoire	
			Écart-type	CV (%)	Écart-type	CV (%)	Écart-type	CV (%)
ARK Apixaban Control								
FAIBLE	160	10,3	0,595	5,8	0,319	3,1	0,667	6,5
MOYEN	160	28,6	0,971	3,4	0,488	1,7	1,382	4,8
ÉLEVÉ	160	192,4	10,754	5,6	10,678	5,5	15,930	8,3
Plasma humain								
FAIBLE	160	10,2	0,567	5,6	0,207	2,0	0,619	6,1
MOYEN	160	29,2	0,845	2,9	0,704	2,4	1,242	4,3
ÉLEVÉ	160	203,1	11,873	5,8	10,470	5,2	15,807	7,8

Substances interférentes endogènes

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 plasma citraté avec des niveaux connus d'apixaban (10,0, 30,0 et 200,0 ng/ml) ont été évaluées. Chaque échantillon a été analysé à l'aide du système de dosage ARK Apixaban Assay, avec un échantillon de contrôle de plasma citraté d'apixaban. La mesure de l'apixaban présentait une erreur ≤10 % en présence de substances interférentes aux niveaux testés.

		Pourcentage de récupération (%)		
Substance interférente	**Concentration interférente**	**10,0 µg/ml d'apixaban**	**30,0 µg/ml d'apixaban**	**200,0 ng/ml d'apixaban**
Albumine	12 g/dl	93,6	92,2	94,6
Bilirubine - conjuguée	70 mg/dl	107,1	106,9	102,5
Bilirubine - non conjuguée	70 mg/dl	102,9	100,6	96,8
Cholestérol	620 mg/dl	102,3	97,8	106,2
Gammaglobuline	12 g/dl	106,4	106,1	92,8
Hémoglobine	1000 mg/dl	103,4	99,3	95,9
Facteur rhumatoïde	1 000 UI/ml	107,5	100,5	98,1
Triglycérides	600 mg/dl	107,2	104,9	100
Acide urique	30 mg/dl	106,8	99,2	98,4

Spécificité

Réactivité croisée avec d'autres composés anticoagulants

Les autres anticoagulants oraux directs, les héparines et la warfarine n'ont pas interféré avec le système de dosage ARK Apixaban Assay lorsqu'ils ont été testés en l'absence d'apixaban. Les niveaux testés étaient équivalents ou supérieurs aux concentrations physiologiques ou pharmacologiques maximales. Toutes les mesures étaient inférieures à la limite du blanc pour l'apixaban (<0,6 ng/ml). Parmi les anticoagulants oraux directs testés, les héparines et la warfarine testées, le système de dosage ARK Apixaban Assay est spécifique pour l'apixaban.

	Composé	**Niveau de test (ng/ml)**
1	Dabigatran	100000
2	Edoxaban	1000
3	Héparine (non fractionnée)	330 unités/dl
4	Héparine (faible poids moléculaire)	330 unités/dl
5	Rivaroxaban	3000
6	Fondaparinux	1000
7	Warfarine	75000

Métabolisme

Environ 25 % d'une dose d'apixaban administrée par voie orale sont récupérés dans l'urine et les selles sous forme de métabolites. L'apixaban est métabolisé principalement via le CYP3A4 avec des contributions mineures des CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 et 2J2. L'*O*-déméthylation et l'hydroxylation au niveau de la fraction 3-oxopipéridinyle sont les principaux sites de biotransformation. L'apixaban inchangé est le principal composant lié au médicament dans le plasma humain. Il n'y a pas de métabolites circulants actifs.[1] Cependant, le sulfate de *O* -déméthyl apixaban, un métabolite stable et soluble dans l'eau, était le métabolite significatif [10] et représentait environ 25 % de l'aire sous la courbe temporelle dans le plasma humain.[11]

Métabolite

La réactivité croisée du sulfate de *O*-déméthyl apixaban (10,0 ng/ml ou 200,0 ng/ml) dans le système de dosage ARK Apixaban Assay n'est pas cliniquement significative (≤ 5,0 % de réactivité croisée). L'apixaban (10,0 ng/ml ou 200,0 ng/ml dans le plasma citraté humain) a été testé en l'absence et en présence du métabolite à des concentrations de métabolites supérieures à celles prévues.

***O*-déméthyl apixaban (ng/ml)**	**Apixaban mesuré en l'absence/présence de métabolite (µg/ml)**			
	Apixaban (10,0 ng/ml)		**Apixaban (200,0 ng/ml)**	
	Métabolite absent	**Métabolite présent**	**Métabolite absent**	**Métabolite présent**
10,0	9,9	10,4	Non testé	
200,0	Non testé		211,9	210,2

Réactivité croisée

Les composés mentionnés ci-après n'ont pas interféré avec le système de dosage ARK Apixaban Assay lors des tests en présence d'apixaban (10,0 ng/ml et 200,0 ng/ml). Les niveaux testés étaient équivalents ou supérieurs aux concentrations physiologiques ou pharmacologiques maximales dans le plasma. Les concentrations en apixaban des échantillons contenant une substance interférente étaient à +/-10 % du niveau d'apixaban dans un contrôle de plasma citraté normal.

Composé	**Conc. testée (µg/ml)**	**Composé**	**Conc. testée (µg/ml)**
Abacavir	15	Linézolide	48
Acétaminophène	200	Lopinavir	30
Acide acétylsalicylique	30	Lorazépam	1
Alprazolam	1	Maraviroc	10
Amikacine	150	Méropénem	200
Amiodarone (HCl)	50	Méthotrexate	100
Amphotéricine	100	Métronidazole	125
Amprénavir	30	Micafongine	100
Atazanavir	20	Morphine	10
Atorvastatine	1	Acide mycophénolique	40
Atovaquone	31,3	Nelfinavir	30
Bendamustine	150	Névirapine	30
Bosutinib	50	Olanzapine	1
Carbamazépine	50	Pénicilline V	100
Céfépime	500	Phénobarbital	500
Ceftazidime	600	Phénytoïne	60
Ciprofloxacine	15	Pipéracilline	500
Citalopram	10	Posaconazole	20
Clarithromycin	10	Prednisolone	2
Clonazépam	1	Quinidine	15
Codéine	2	Rifampicin	50
Sodium de colistiméthate	100	Ritonavir	30
Cyclosporine	2	Sirolimus (ou) Rapamycine	10
Darunavir	20	Stavudine	30
Dasatinib	10	Sulfaméthoxazole	400

Composé	Conc. testée (µg/ml)	Composé	Conc. testée (µg/ml)
Digoxine	0,5	Tacrolimus	1
Diltiazem	1	Tazobactam	15
Éfavirenz	15	Ténofovir	1
Emtricitabine	10	Ticagrelor	1,9
Érythromycine	150	Tipranavir	30
Fluconazole	30	Tobramycine	35
Fosamprénavir	30	Triméthoprime	50
Gabapentine	30	Vancomycine	150
Gentamycine	30	Vérapamil	2
Dinitrate d'isosorbide	6	Vincristine	100
Itraconazole	20	Voriconazole	20
Kétoconazole	20	Zolpidem	1
Lamivudine	15		

13 Références

1. Prescribing information. 2021. ELIQUIS® (apixaban) Bristol-Myers Squibb Company. Princeton, NJ.
2. Douxfils, J. et al. 2021 Update of the International Council for Standardization in Haematology Recommendations for Laboratory Measurement of Direct Oral Anticoagulants. Thromb Haemost **121**:1008–1020.
3. 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.
4. Cuker, A. et Siegal, D. 2015. Monitoring and reversal of direct oral anticoagulants. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2015 :117-124.
5. Gustafson, W. L. et al. 2019. Real-world study of direct oral anticoagulant dosing patterns in patients with atrial fibrillation. Pharmacy Practice **17**:1709-1713.
6. Vu, A. et al. 2021 Critical Analysis of Apixaban Dose Adjustment Criteria. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis **27**:1-6.
7. Ten Cate, H. et al. 2017. Practical guidance on the use of laboratory testing in the management of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants. Vascular Health and Risk Management **13**: 457-467.
8. Tomaselli, G. F. et al. 2017. 2017 ACC ECDP on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants. JACC **70**: 3042-3067.

9. 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.
10. Raghavan, N. et al. 2009 Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. Drug Metab Dispos **37**(1):74-81.
11. Zhang, D. et al. 2009 Comparative metabolism of 14C-labeled apixaban in mice, rats, rabbits, dogs, and humans. Drug Metab Dispos **38**(8):1738-48.

14 Marques commerciales

ARK™ 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 USA

Révision : mars 2026
1600-1280-00FR Rév. 05