Solo per l'esportazione – non è destinato alla vendita negli Stati Uniti

ARK™ *Apixaban Assay*

Leggere attentamente questo foglietto illustrativo di ARK Diagnostics, Inc. prima di utilizzare il dosaggio ARK Apixaban Assay ed attenersi scrupolosamente alle istruzioni ivi riportate. L'affidabilità dei risultati analitici è garantita soltanto se le istruzioni del foglietto illustrativo vengono seguite attentamente. Il sistema di analisi del dosaggio ARK Apixaban Assay comprende kit analitici per il dosaggio ARK Apixaban Assay, il calibratore ARK Apixaban Calibrator e il controllo ARK Apixaban Control forniti separatamente.

Segnalare eventuali incidenti gravi avvenuti con il dispositivo al fabbricante e all'autorità competente appropriata, secondo i casi. Una sintesi relativa alla sicurezza e alle prestazioni è disponibile tramite Eudamed (Banca dati europea dei dispositivi medici), SRN: US-MF-000023925.

Servizio Clienti

CE
2797

ARK Diagnostics, Inc.
48089 Fremont Blvd
Fremont, CA 94538 USA
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
The Netherlands

Legenda dei simboli utilizzati

LOT	Codice del lotto	YYYY-MM-DD	Utilizzare entro/Data di scadenza
REF	Numero di catalogo		Fabbricante
EC REP	Mandatario	CE 2797	Marchio CE con il numero di identificazione dell'organismo notificato
IVD	Dispositivo medico-diagnostico *in vitro*		Limiti di temperatura
	Consultare le istruzioni per l'uso	R1 R2	Reagente 1/Reagente 2
Rx Only	Uso consentito esclusivamente su prescrizione		

© 2026, ARK Diagnostics, Inc.

Reagent Kit REF 5047-0001-00

1 Denominazione

ARK™ *Apixaban Assay*

2 Finalità d'uso

ARK Apixaban Assay è un immunodosaggio enzimatico omogeneo previsto per la determinazione quantitativa di apixaban in campioni di plasma umano citrato al 3,2% con analizzatori di chimica clinica automatizzati. Le concentrazioni di apixaban possono essere di ausilio nella gestione dei pazienti trattati con apixaban nelle seguenti situazioni, in cui la misurazione dei livelli di apixaban potrebbe fornire ulteriori informazioni utili:

- pazienti a rischio di sanguinamenti maggiori

- pazienti che presentano un episodio emorragico

Il dosaggio non è un test a sé stante e i risultati devono essere interpretati congiuntamente ad altri dati clinici e di laboratorio.

Per l'uso nella popolazione adulta.

3 Riassunto e spiegazione del test

Apixaban (*Eliquis*®, Bristol-Myers Squibb Pharma Company) 1-(4-metossifenil)-7-osso-6-[4-(2-ossopiperidin-1-il)fenil]-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina-3-carbossamide) è un anticoagulante orale diretto indicato[1]

- per ridurre il rischio di ictus ed embolia sistemica nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare;
- per la profilassi della trombosi venosa profonda (TVP) e il conseguente rischio di embolia polmonare (EP) nel post-operatorio di pazienti sottoposti ad artroprotesi di anca o ginocchio;
- per il trattamento della TVP e dell'EP, e per la riduzione del rischio di recidiva di TVP e EP dopo la terapia iniziale.

La misurazione della concentrazione di apixaban è raccomandata nel documento di consenso dell'International Council for Standardization in Haematology (ICSH) che fornisce orientamenti destinati ai laboratori in relazione alla misurazione degli anticoagulanti orali diretti (DOAC) in determinati scenari clinici, comprese le situazioni non urgenti (età avanzata, grave insufficienza renale o dipendenza dalla dialisi, precedenti interventi con elevato rischio emorragico, indice di massa corporea >40 kg/m2 o interazioni tra farmaci), situazioni d'emergenza (sanguinamento acuto o determinazione delle strategie d'inversione

appropriate), gestione perioperatoria che comporta un elevato rischio emorragico e sospetto sovradosaggio.[2]

4 Principi del metodo

ARK Apixaban Assay è un immunodosaggio omogeneo basato sul principio di competizione tra il farmaco presente nel campione e l'apixaban marcato con l'enzima glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PDH) per il legame con il reagente anticorpo. Quando quest'ultimo si lega all'anticorpo, l'attività enzimatica diminuisce. In presenza di farmaco nel campione, l'attività enzimatica aumenta ed è direttamente correlata alla concentrazione di farmaco. L'enzima attivo converte il coenzima nicotinamide adenina dinucleotide (NAD) in NADH, misurato spettrofotometricamente come velocità di cambiamento dell'assorbanza. La G6PDH endogena del siero non interferisce con i risultati poiché il coenzima NAD agisce unicamente con l'enzima batterico usato nel dosaggio.

5 Reagenti

REF	Descrizione del prodotto	Quantità/Volume
5047-0001-00	**ARK Apixaban Assay** **Reagente R1 – Anticorpo/Substrato** Anticorpi policlonali di coniglio anti-apixaban, glucosio-6-fosfato, nicotinamide adenina dinucleotide, sieroalbumina bovina, sodio azoturo e stabilizzanti	1 x 28 mL
	Reagente R2 – Enzima Apixaban marcato con G6PDH batterica, tampone, sieroalbumina bovina, sodio azoturo e stabilizzanti	1 x 14 mL

Manipolazione e conservazione dei reagenti

I reagenti del dosaggio ARK Apixaban Assay vengono forniti in stato liquido, pronti per l'uso e possono essere utilizzati immediatamente dopo essere stati tolti dal frigorifero. Quando non vengono utilizzati, i reagenti devono essere conservati a 2-8°C (36-46°F), in posizione verticale e chiusi ermeticamente con il tappo. Se conservati secondo le istruzioni, i reagenti si mantengono stabili fino alla data di scadenza stampata sull'etichetta. Non congelare i reagenti. Evitare l'esposizione prolungata a temperature superiori a 32°C (90°F). **Se i reagenti non vengono conservati correttamente, le prestazioni del dosaggio possono risultare compromesse.** In base ai dati disponibili, i reagenti si mantengono stabili fino a 60 giorni se conservati all'interno dello strumento.

I prodotti ARK Apixaban contengono ≤0,09% di sodio azoturo. A titolo precauzionale, le tubazioni e la strumentazione interessate devono essere risciacquate adeguatamente con acqua, per ridurre il possibile accumulo

di azidi metalliche esplosive. Non è richiesta alcuna precauzione particolare per la manipolazione degli altri componenti del dosaggio.

6 Avvertenze e precauzioni

- Per **uso diagnostico *in vitro***. Solo per uso professionale di laboratorio.
- Uso consentito esclusivamente su prescrizione. *Attenzione: conformemente alla normativa federale statunitense, la vendita del presente dispositivo è riservata esclusivamente ai medici o su prescrizione medica.*
- Per l'uso nella popolazione adulta.
- Il dispositivo non è previsto per il monitoraggio di pazienti in terapia con eparina o altri inibitori diretti orali del fattore Xa.
- I reagenti R1 e R2 sono forniti come kit combinato e non devono essere utilizzati in modo intercambiabile con i reagenti contrassegnati da numeri di lotto differenti.
- I reagenti contengono ≤0,09% di sodio azoturo.
- Il dosaggio deve essere usato soltanto unitamente alle informazioni ottenute mediante valutazioni cliniche e altre procedure diagnostiche.

7 Prelievo e preparazione dei campioni per l'analisi

- Spetta a ciascun laboratorio fornire un campione valido per l'analisi secondo le proprie procedure di qualità.
- Va utilizzato un campione di plasma citrato. Il prelievo di sangue deve essere eseguito utilizzando provette dedicate per plasma con citrato al 3,2%. Non è possibile usare sangue intero.
- Seguire le raccomandazioni del produttore delle provette per la raccolta, il trattamento e la centrifugazione.
- Il documento GP44-A4 del CLSI illustra le procedure volte a ridurre al minimo gli artefatti dovuti alla raccolta e alla manipolazione dei campioni per i comuni test di laboratorio.[3]
- Evitare la formazione di schiuma e ripetuti cicli di congelamento/ scongelamento per assicurare l'integrità del campione da quando viene prelevato fino a quando viene sottoposto al test.
- La fibrina, i globuli rossi ed altre sostanze particolate possono dare luogo a risultati errati. Assicurare un'adeguata centrifugazione.
- La presenza di bolle d’aria o schiuma nei campioni può determinare un volume insufficiente di campione dispensato e causare la generazione di risultati errati.
- Ciascun laboratorio deve fare riferimento alla letteratura disponibile e ai dati interni relativi alla stabilità dei campioni.
- Sulla base dei dati disponibili, i campioni chiarificati possono essere conservati fino a una settimana a 2-8°C. Se il test verrà eseguito oltre questo intervallo di tempo, i campioni devono essere conservati

congelati (≤ -20°C) fino a quattro settimane prima di essere sottoposti all'analisi. Ridurre al minimo i cicli di congelamento-scongelamento.

- **Trattare tutti i campioni dei pazienti come potenzialmente infettivi.**

8 Procedura

Materiali forniti

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

Materiali necessari – forniti a parte

ARK Apixaban Calibrator – **REF** 5047-0002-00
Quality Controls – ARK Apixaban Control – **REF** 5047-0003-00

Strumenti

È possibile che i reagenti R1 e R2 debbano essere trasferiti in appositi contenitori specifici per l'analizzatore prima dell'uso. Evitare la contaminazione crociata tra R1 e R2.

Il dosaggio può essere utilizzato su numerosi analizzatori di chimica clinica automatizzati con determinazione fotometrica a 340 nm. Consultare la scheda tecnica specifica dell'analizzatore per la programmazione del dosaggio ARK Apixaban Assay, che può essere richiesta al distributore o al Servizio clienti ARK. Le schede dei protocolli di applicazione recanti il marchio CE sono state verificate dal fabbricante. Spetta al laboratorio eseguire tutte le procedure di validazione appropriate per l'utilizzo del dosaggio con altre impostazioni o altri analizzatori.

Per la manutenzione giornaliera fare riferimento al manuale d'impiego specifico dello strumento.

Sequenza analitica

Per l'esecuzione o la calibrazione del dosaggio fare riferimento al manuale d'impiego specifico dello strumento.

Calibrazione

Eseguire la procedura di calibrazione completa (a 6 punti) utilizzando i calibratori ARK Apixaban Calibrator A, B, C, D, E e F; analizzare i calibratori in duplicato. È necessario eseguire la calibrazione ogni qualvolta venga utilizzato un kit di reagenti con un nuovo numero di lotto. Verificare la curva di calibrazione con almeno due livelli dei controlli di qualità, conformemente al piano per l'assicurazione della qualità stabilito dal proprio laboratorio.

Quando ripetere la calibrazione

- Ogni qualvolta venga utilizzato un nuovo numero di lotto dei reagenti
- Se indicato dai risultati del controllo di qualità
- Se richiesto dai protocolli di laboratorio standard

Controllo di qualità (CQ)
Spetta ai laboratori stabilire le procedure CQ per il dosaggio ARK Apixaban Assay. Tutti i controlli di qualità e i test devono essere eseguiti in conformità alle disposizioni locali e/o nazionali o ai requisiti per l'accreditamento. Assicurarsi che i risultati del controllo di qualità soddisfino i criteri di accettazione prima di riportare i risultati dei pazienti.

Le buone pratiche di laboratorio prevedono l'analisi di almeno due livelli di controlli di qualità (punti decisionali medici basso ed elevato) ogni qualvolta vengano analizzati i campioni del paziente e quando viene eseguita la calibrazione. Esaminare i valori dei controlli per individuare eventuali tendenze o variazioni. Qualora vengano rilevate tendenze o scostamenti, o se il recupero del controllo non rientra nel range specificato, controllare tutti i parametri operativi conformemente alle procedure di qualità del laboratorio clinico. Contattare il Servizio Clienti per assistenza.

Protocollo di diluizione manuale
Per ottenere una stima dei livelli di farmaco nei campioni contenenti concentrazioni oltre il limite superiore di quantificazione, diluire manualmente i campioni con il calibratore zero (CAL A). Moltiplicare il risultato ottenuto dal dosaggio per il fattore di diluizione.

$$\text{Fattore di diluizione manuale} = \frac{\text{(volume di campione + volume di CAL A)}}{\text{volume di campione}}$$

9 Risultati

Riportare i risultati espressi nelle unità ng/mL o nmol/L. Per convertire i risultati di apixaban da ng/mL a nmol/L, moltiplicare ng/mL per 2,176. Il valore di apixaban ottenuto con questo dosaggio deve essere utilizzato congiuntamente ad altre informazioni cliniche. Per eventuali codici di errore dei risultati fare riferimento al manuale d'impiego specifico dello strumento.

10 Limiti della procedura

Questo dosaggio è previsto per l'uso unicamente con plasma citrato; fare riferimento alla sezione "**Prelievo e preparazione dei campioni per l'analisi**". È generalmente buona norma utilizzare sempre lo stesso metodo per il singolo paziente a causa della possibile variabilità da metodo a metodo.

Il dosaggio non è un test a sé stante e i risultati devono essere interpretati congiuntamente ad altri dati clinici e di laboratorio.

11 Valori previsti

Il dosaggio ARK Apixaban Assay non è previsto per il monitoraggio dei pazienti in terapia con apixaban. Attualmente non esistono evidenze cliniche sufficienti a giustificare il monitoraggio terapeutico del farmaco; non esiste pertanto una finestra terapeutica di riferimento poiché l'intervallo in terapia può variare da paziente a paziente.

Livelli plasmatici previsti (linee guida ICSH 2021)[2]:

Condizione	Dose (mg)	Livelli minimi (ng/mL)	Livelli massimi (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]fibrillazione atriale non valvolare
[b]embolia polmonare o tromboembolia venosa
[c] 5 – 95° percentile
I livelli di farmaco inferiori alla concentrazione minima del 5° percentile possono essere considerati come rientranti nell'intervallo dei valori "inferiori al range previsto durante il trattamento", mentre i valori superiori alla concentrazione massima del 95° percentile possono essere considerati come "superiori al range previsto durante il trattamento".[4]

La concentrazione di apixaban nel plasma umano rispetto allo stato clinico non è stata ben definita. Esistono casi di dosaggio fuori scheda tecnica (off-label) e i fattori associati a tale impiego includono l'età avanzata, un indice di massa corporea inferiore, una ridotta funzionalità renale e insufficienza epatica.[5,6]

È opportuno consultare gli orientamenti pratici sull'uso degli esami di laboratorio per la gestione delle emorragie nei pazienti trattati con anticoagulanti orali diretti.[7,8] Diversi fattori possono influire sull'emostasi. Per valutare lo stato ematologico dei pazienti prima di adottare decisioni mediche relative al dosaggio di apixaban è necessario considerare anche altri risultati di laboratorio e dati clinici.

12 Caratteristiche specifiche di prestazione

Ciascun laboratorio è tenuto a verificare le prestazioni usando i parametri degli strumenti stabiliti per il proprio analizzatore. Le caratteristiche di prestazione illustrate nella tabella sottostante sono state ottenute con un sistema Beckman Coulter AU680®.

Sensibilità

Limite di quantificazione (LOQ)

Le seguenti caratteristiche sono state determinate secondo il protocollo CLSI EP17-A2 per il dosaggio ARK Apixaban Assay. Le prestazioni specifiche dell'analizzatore possono variare.

Criterio	Apixaban (ng/mL)
Limite del bianco (LoB); N = 60 Media dei valori 57 e 58 in ordine crescente	0,65
Limite di rilevazione (LoD); N = 60 LoB + 1,652 DS, laddove DS = 0,5	1,5
Limite inferiore di quantificazione (LLoQ); N = 40 LLoQ – 2 DS > LoD con valori accettabili per il recupero e la linearità	3,0

Ciascun laboratorio è tenuto a determinare i criteri di riportabilità delle concentrazioni di apixaban. La seguente indicazione del CLSI EP17-A2 può essere un riferimento appropriato:

Risultato ≤ LoB riportare come “non rilevato; concentrazione < LoD”

LoB < risultato < LoQ riportare come “analita rilevato; concentrazione < LoQ”

Risultato ≥ LoQ riportare il risultato come misurato

Intervallo di misurazione

L'intervallo di misurazione del dosaggio ARK Apixaban Assay è compreso tra 3,0 e 400,0 ng/mL. I campioni contenenti concentrazioni di apixaban più elevate (> 400,0 ng/mL) possono essere analizzati dopo essere stati diluiti, in modo che rientrino nel range specificato per un risultato quantitativo o altrimenti riportati come rilevati oltre il range di misurazione. Fare riferimento alla sezione 8 **“Procedura - Protocollo di diluizione manuale”**.

Recupero

Il recupero analitico è stato valutato aggiungendo apixaban concentrato a plasma umano citrato al 3,2% negativo per l'apixaban. Un concentrato stock di apixaban in metanolo è stato aggiunto volumetricamente a plasma umano citrato negativo per l'apixaban, per ottenere le concentrazioni di farmaco dell'intervallo del dosaggio. Sono stati analizzati sei replicati di ciascun campione. È stata calcolata la media dei risultati, che sono stati confrontati con la concentrazione target e con il recupero percentuale calcolato.

$$\text{Recupero (\%)} = \frac{100 \times \text{concentrazione media recuperata}}{\text{concentrazione teorica}}$$

Concentrazione teorica (ng/mL)	**Concentrazione media recuperata (ng/mL)**	**Recupero percentuale (%)**
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

Recupero medio (%): 105,5

Linearità

Sono stati condotti degli studi di linearità, come raccomandato nel protocollo EP6-Ed2 del CLSI. È stato preparato un campione di plasma citrato contenente 500,0 ng/mL di apixaban e sono state eseguite delle diluizioni proporzionali con plasma umano citrato negativo per l'apixaban. La linearità a diluizioni specifiche è stata considerata accettabile se la deviazione percentuale era ≤10% rispetto alla linearità. È stata dimostrata una relazione lineare tra 3,0 e 400,0 ng/mL.

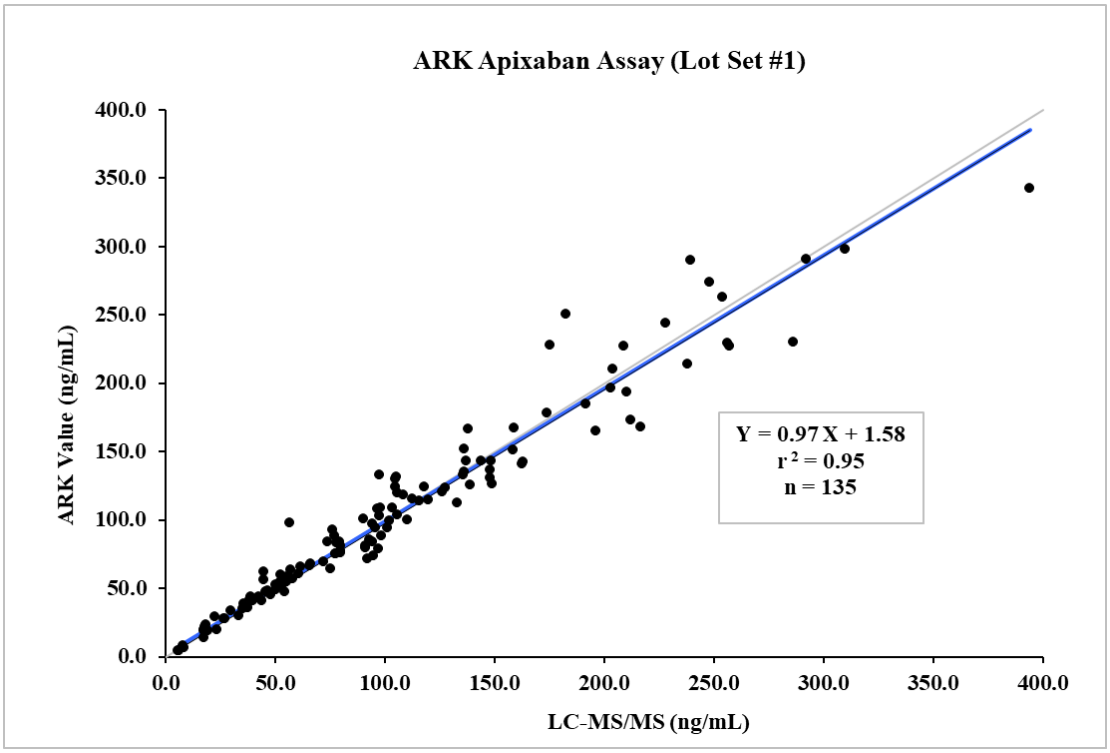
Valore nominale (ng/mL)	**Risultati (ng/mL)**	**Valore previsto**	**Recupero %**	**Deviazione dalla linearità**	**% di deviazione dalla linearità (criteri di accettazione: ≤ 10 %)**
0,0	0,4	0,0	N/A	N/A	N/A
3,0	3,3	3,0	109,4	0,23	7,7%
5,0	5,2	5,1	103,7	0,10	2,0%
12,5	13,0	12,7	104,0	0,30	2,3%
25,0	24,7	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%

Confronto dei metodi

Sono stati eseguiti degli studi sul confronto dei metodi usando il protocollo EP09-A3 del CLSI per tre lotti di produzione. Ogni lotto è costituito da un set separato di reagenti R1 e R2, calibratori e controlli del dosaggio. Ogni lotto è stato valutato su un analizzatore AU680 distinto. Le misurazioni di apixaban ottenute con il dosaggio ARK Apixaban Assay sono state confrontate con le determinazioni effettuate mediante cromatografia liquida accoppiata alla spettrometria di massa tandem (LC-MS/MS). L'analisi di regressione di Passing-Bablok[9] è stata eseguita su 135 campioni di plasma con concentrazioni di apixaban risultate comprese tra 5,4 ng/mL e 394,0 ng/mL mediante LC-MS/MS. Le statistiche di regressione di Passing-Bablok sono riportate di seguito (con limiti di confidenza al 95%).

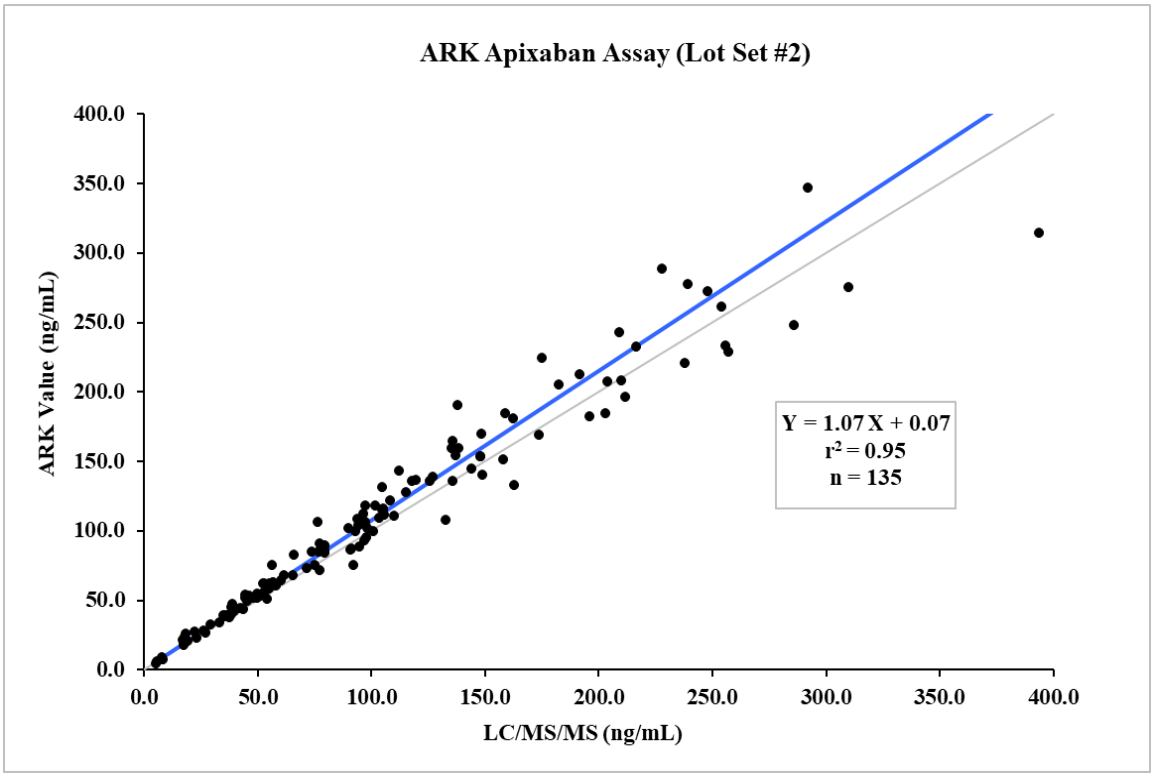
Lotto n. 1

Pendenza	0,97	(0,94 - 1,01)
Intercetta y	1,58	(-0,56 - 4,07)
Coefficiente di correlazione (r^2)	0,95	(0,93 - 0,96)
Numero di campioni	135	



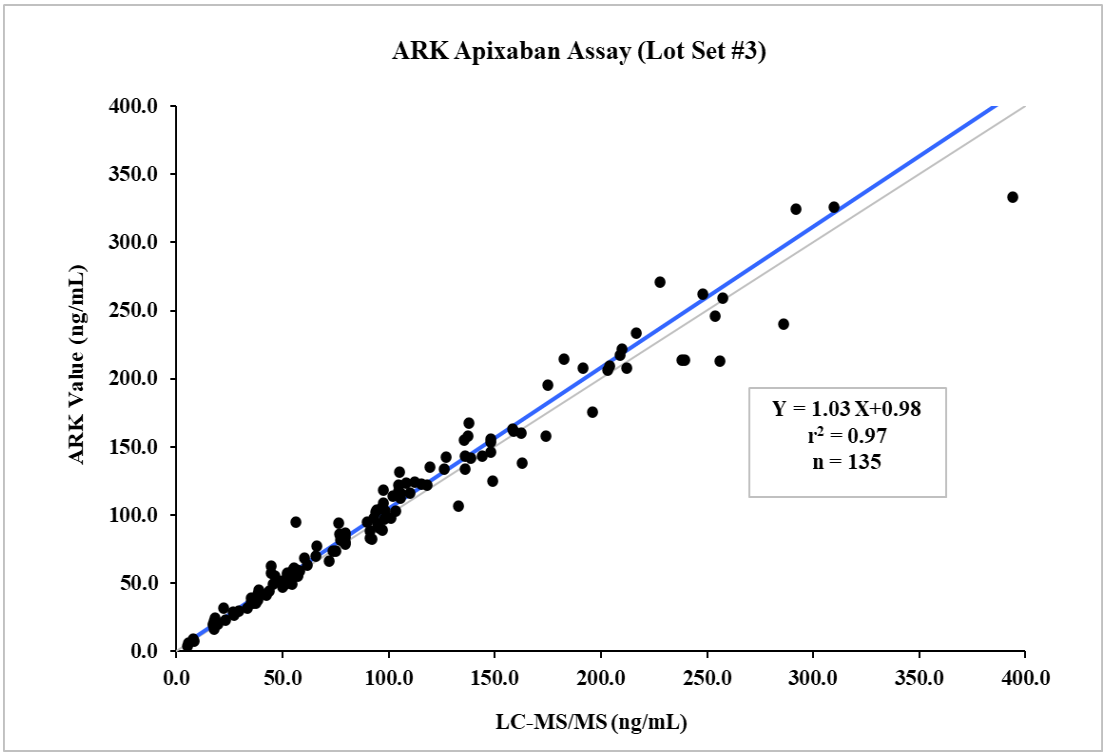
Lotto n. 2

Pendenza	1,07	(1,03 - 1,11)
Intercetta y	0,07	(-1,48 - 2,48)
Coefficiente di correlazione (r^2)	0,95	(0,96 - 0,98)
Numero di campioni	135	



Lotto n. 3

Pendenza	1,03	(1,01 - 1,06)
Intercetta y	0,98	(-0,67 - 2,85)
Coefficiente di correlazione (r^2)	0,97	(0,95 - 0,98)
Numero di campioni	135	



Precisione

La precisione è stata determinata in base a quanto descritto nel documento EP05-A3 del CLSI per tre lotti di produzione. Ogni lotto è costituito da un set separato di reagenti R1 e R2, calibratori e controlli del dosaggio. Ogni lotto è stato valutato su un analizzatore AU680 distinto. Per lo studio sono stati utilizzati i controlli a tre livelli e tre campioni di apixaban in plasma umano citrato al 3,2% raggruppato in pool. Ciascun livello è stato analizzato in quadruplicato due volte al giorno per 20 giorni. Ciascuna seduta analitica giornaliera è stata eseguita ad almeno due ore di distanza dalla precedente. È stato eseguito il calcolo della DS e del CV percentuale intra-dosaggio, inter-giornaliero e intra-laboratorio totale. I risultati sono illustrati nella tabella sottostante. Criteri di accettazione: ≤10% CV intra-laboratorio totale.

Lotto n. 1

Campione	N	Media (ng/mL)	Ripetibilità intra-dosaggio		Inter-giornaliero		Intra-laboratorio totale	
			DS	CV (%)	DS	CV (%)	DS	CV (%)
ARK Apixaban Control								
BASSO	160	10,1	0,525	5,2	0,398	4,0	0,646	6,4
MEDIO	160	29,2	0,944	3,2	0,662	2,3	1,241	4,3
ALTO	160	201,1	9,482	4,7	8,831	4,4	13,519	6,7
Plasma umano								
BASSO	160	10,2	0,563	5,5	0,276	2,7	0,737	7,2
MEDIO	160	29,7	1,221	4,1	0,441	1,5	1,407	4,7
ALTO	160	199,6	11,503	5,8	9,122	4,6	14,573	7,3

Lotto n. 2

Campione	N	Media (ng/mL)	Ripetibilità intra-dosaggio		Inter-giornaliero		Intra-laboratorio totale	
			DS	CV (%)	DS	CV (%)	DS	CV (%)
ARK Apixaban Control								
BASSO	160	10,0	0,25	2,5	0,212	2,1	0,32	3,2
MEDIO	160	27,8	0,51	1,8	0,528	1,9	0,76	2,7
ALTO	160	206,7	6,06	2,9	6,266	3,0	8,84	4,3

Plasma umano								
BASSO	160	9,3	0,20	2,1	0,158	1,7	0,27	2,9
MEDIO	160	28,1	0,40	1,4	0,442	1,6	0,63	2,2
ALTO	160	199,6	5,03	2,5	5,112	2,6	7,58	3,8

Lotto n. 3

Campione	N	Media (ng/mL)	Ripetibilità intra-dosaggio		Inter-giornaliero		Intra-laboratorio totale	
			DS	CV (%)	DS	CV (%)	DS	CV (%)
ARK Apixaban Control								
BASSO	160	10,3	0,595	5,8	0,319	3,1	0,667	6,5
MEDIO	160	28,6	0,971	3,4	0,488	1,7	1,382	4,8
ALTO	160	192,4	10,754	5,6	10,678	5,5	15,930	8,3
Plasma umano								
BASSO	160	10,2	0,567	5,6	0,207	2,0	0,619	6,1
MEDIO	160	29,2	0,845	2,9	0,704	2,4	1,242	4,3
ALTO	160	203,1	11,873	5,8	10,470	5,2	15,807	7,8

Sostanze interferenti endogene

Sono stati condotti studi sulle sostanze interferenti usando il protocollo EP7-A2 del CLSI come riferimento. Sono state analizzate concentrazioni clinicamente elevate delle seguenti sostanze potenzialmente interferenti nel plasma citrato con livelli noti di apixaban (10,0, 30,0 e 200,0 ng/mL). Ciascun campione è stato analizzato usando il dosaggio ARK Apixaban Assay e un controllo di plasma citrato di apixaban. La misurazione di apixaban ha dato luogo ad un errore ≤10% con i livelli di sostanze interferenti testate.

		Recupero (%)		
Sostanza interferente	**Concentrazione della sostanza interferente**	**10,0 ng/mL apixaban**	**30,0 ng/mL apixaban**	**200,0 ng/mL apixaban**
Albumina	12 g/dL	93,6	92,2	94,6
Bilirubina - coniugata	70 mg/dL	107,1	106,9	102,5
Bilirubina - non coniugata	70 mg/dL	102,9	100,6	96,8
Colesterolo	620 mg/dL	102,3	97,8	106,2
Gammaglobuline	12 g/dL	106,4	106,1	92,8

Emoglobina	1000 mg/dL	103,4	99,3	95,9
Fattore reumatoide	1000 IU/mL	107,5	100,5	98,1
Trigliceridi	600 mg/dL	107,2	104,9	100
Acido urico	30 mg/dL	106,8	99,2	98,4

Specificità

Reattività crociata ad altre sostanze anticoagulanti

Altri anticoagulanti orali diretti, le eparine e il warfarin non hanno evidenziato interferenze con il dosaggio ARK Apixaban Assay se analizzati in assenza di apixaban. I livelli analizzati erano pari o superiori alle concentrazioni massime fisiologiche o farmacologiche. Tutte le misurazioni sono risultate inferiori al limite del bianco per l'apixaban (<0,6 ng/mL). Tra gli anticoagulanti orali diretti testati, le eparine e il warfarin testati, il dosaggio ARK Apixaban Assay è specifico per l'apixaban.

	Sostanza	**Concentrazione analizzata (ng/mL)**
1	Dabigatran	100.000
2	Edoxaban	1.000
3	Eparina (non frazionata)	330 unità/dL
4	Eparina (a basso peso molecolare)	330 unità/dL
5	Rivaroxaban	3.000
6	Fondaparinux	1.000
7	Warfarin	75.000

Metabolismo

Circa il 25% di una dose di apixaban somministrata per via orale viene eliminata nelle urine e nelle feci sotto forma di metaboliti. L'apixaban viene metabolizzato principalmente dal CYP3A4 e, in misura minore, da CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 e 2J2. La *O*-demetilazione e l'idrossilazione al 3-ossopiperidinil sono i siti principali di biotrasformazione. L'apixaban immodificato è il principale componente correlato al principio attivo presente nel plasma umano, senza metaboliti attivi in circolazione.[1] Tuttavia, l'*O*-demetil apixaban solfato, un metabolita stabile e idrosolubile, è risultato essere il metabolita principale[10] rappresentando circa il 25% dell'area sotto la curva temporale nel plasma umano.[11]

Metabolita
La reattività crociata dell'*O*-demetil apixaban solfato (10,0 ng/mL o 200,0 ng/mL) nel dosaggio ARK Apixaban Assay non è risultata clinicamente significativa (reattività crociata ≤ 5,0%). L'apixaban (10,0 ng/mL o 200,0 ng/mL nel plasma umano citrato) è stato analizzato in assenza o presenza del metabolita in concentrazioni del metabolita maggiori rispetto a quelle previste.

***O*-demetil apixaban (ng/mL)**	**Apixaban misurato in assenza/presenza del metabolita (ng/mL)**			
	Apixaban (10,0 ng/mL)		**Apixaban (200,0 ng/mL)**	
	Metabolita assente	**Metabolita presente**	**Metabolita assente**	**Metabolita presente**
10,0	9,9	10,4	Non analizzato	
200,0	Non analizzato		211,9	210,2

Reattività crociata
Le sostanze sottoelencate non hanno evidenziato interferenze con il dosaggio ARK Apixaban Assay se analizzate in presenza di apixaban (10,0 ng/mL e 200,0 ng/mL). I livelli analizzati erano pari o superiori alle concentrazioni massime fisiologiche o farmacologiche presenti nel plasma. Le concentrazioni di apixaban nei campioni contenenti sostanze interferenti sono risultate comprese entro il 10% dei livelli di apixaban in un controllo di plasma citrato normale.

Sostanza	**Conc. analizzata (µg/mL)**	**Sostanza**	**Conc. analizzata (µg/mL)**
Abacavir	15	Linezolid	48
Acetaminofene	200	Lopinavir	30
Acido acetilsalicilico	30	Lorazepam	1
Alprazolam	1	Maraviroc	10
Amikacina	150	Meropenem	200
Amiodarone (HCl)	50	Metotressato	100
Amfotericina	100	Metronidazolo	125
Amprenavir	30	Micafungin	100
Atazanavir	20	Morfina	10
Atorvastatina	1	Acido micofenolico	40
Atovaquone	31,3	Nelfinavir	30
Bendamustina	150	Nevirapina	30
Bosutinib	50	Olanzapina	1
Carbamazepina	50	Penicillina V	100
Cefepima	500	Fenobarbital	500
Ceftazidima	600	Fenitoina	60

Sostanza	Conc. analizzata (µg/mL)	Sostanza	Conc. analizzata (µg/mL)
Ciprofloxacina	15	Piperacillina	500
Citalopram	10	Posaconazolo	20
Claritromicina	10	Prednisolone	2
Clonazepam	1	Chinidina	15
Codeina	2	Rifampicina	50
Colistimetato sodico	100	Ritonavir	30
Ciclosporina	2	Sirolimus (o) Rapamicina	10
Darunavir	20	Stavudina	30
Dasatinib	10	Sulfametossazolo	400
Digossina	0,5	Tacrolimus	1
Diltiazem	1	Tazobactam	15
Efavirenz	15	Tenofovir	1
Emtricitabina	10	Ticagrelor	1,9
Eritromicina	150	Tipranavir	30
Fluconazolo	30	Tobramicina	35
Fosamprenavir	30	Trimetoprim	50
Gabapentin	30	Vancomicina	150
Gentamicina	30	Verapamil	2
Isosorbide dinitrato	6	Vincristina	100
Itraconazolo	20	Voriconazolo	20
Ketoconazolo	20	Zolpidem	1
Lamivudina	15		

13 Bibliografia

1. Foglietto illustrativo. 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. and 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.
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 Marchi commerciali

ARK™ è un marchio commerciale di **ARK** Diagnostics, Inc.
Altri marchi o nomi di prodotti sono marchi commerciali dei rispettivi proprietari.

ARK Diagnostics, Inc.
Fremont, CA 94538 USA

Revisione marzo 2026
1600-1280-00IT Rev 05