

## ARK™ Linezolid Assay

Leia atentamente este folheto informativo da ARK Diagnostics, Inc. antes de utilizar o ensaio de linezolid ARK. As instruções constantes no folheto informativo têm de ser rigorosamente observadas. Não é possível garantir a fiabilidade dos resultados do ensaio caso não se observem as instruções constantes neste folheto informativo. O sistema de teste do Ensaio de linezolid ARK inclui kits de teste para o Ensaio de Linezolid ARK, o Calibrador de Linezolid ARK e o Controlo de Linezolid ARK (fornecidos separadamente).

### Assistência ao cliente














**ARK Diagnostics, Inc.**  
 48089 Fremont Blvd  
 Fremont, CA 94538 EUA  
 Tel: 1-877-869-2320  
 Fax: 1-510-270-6298  
 customersupport@ark-tdm.com  
 www.ark-tdm.com



Emergo Europe  
 Prinsessegracht 20  
 2514 AP Haia  
 Países Baixos

### Símbolos utilizados

	Código do lote	 DD.MM.AA AA	Data de validade
	Número de catálogo		Fabricante
	Representante autorizado		Marca CE
	Dispositivo médico para diagnóstico in vitro		Limite de temperatura
	Consulte as Instruções de Utilização	 	Reagente 1/ reagente 2
<b>Rx Only</b>	Para uso exclusivo sujeito a receita médica		

## 1 Nome

**ARK<sup>TM</sup> Linezolid Assay**

## 2 Utilização prevista

O ensaio de linezolid ARK é um imunoensaio enzimático homogéneo concebido para a determinação quantitativa de linezolid no soro humano utilizando analisadores químico-clínicos automatizados. Os resultados são utilizados na monitorização dos níveis de linezolid a fim de assegurar uma terapêutica adequada.

## 3 Resumo e explicação do teste

Linezolid (ZYVOX<sup>®</sup>, Pfizer, Inc.) [(S)-N-({3-[3-fluoro-4-(4-morfolinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil}metil)acetamida] é um antibiótico da classe das oxazolidinonas com um efeito predominantemente bacteriostático contra infecções graves causadas por bactérias gram-positivas resistentes à metilina ou vancomicina<sup>1</sup>.

ZYVOX é indicado em adultos e crianças para o tratamento das seguintes infecções provocadas por bactérias gram-positivas susceptíveis: Pneumonia nosocomial; pneumonia adquirida na comunidade; infecções complicadas da pele e da estrutura da pele, incluindo infecções do pé diabético, sem osteomielite concomitante; infecções não complicadas da pele e da estrutura da pele; infecções por *Enterococcus faecium* resistente à vancomicina<sup>2</sup>.

## 4 Princípios do procedimento

O Ensaio de linezolid ARK é um imunoensaio homogéneo, baseado na competição entre o fármaco presente na amostra e a linezolid marcada com a enzima glicose-6-fosfato desidrogenase recombinante (rG6PDH) pela ligação ao reagente do anticorpo. À medida que se dá a ligação da linezolid ao anticorpo, a actividade enzimática diminui. Na presença de fármaco da amostra, a actividade enzimática aumenta, sendo directamente proporcional à concentração do fármaco. A enzima activa converte a coenzima nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) para NADH, o que é medido por espectrofotometria como taxa de alteração da absorvância. A G6PDH endógena presente no soro não interfere nos resultados porque a coenzima NAD funciona apenas com a enzima bacteriana usada no ensaio.

## 5 Reagentes

REF	Descrição do Produto	Quantidade/Volume
5034-0001-00	<b>Ensaio de linezolida da ARK</b> <b>Reagente R1 – Anticorpo/Substrato</b> Anticorpos policlonais de coelho para linezolida, glicose-6-fosfato, nicotinamida adenina dinucleótido, seralbumina bovina, azida sódica e estabilizadores	1 x 28 ml
	<b>Reagente R2 – Enzima</b> Linezolida marcada com glicose-6-fosfato desidrogenase recombinante (rG6PDH), tampão, seralbumina bovina, azida sódica e estabilizadores	1 x 14 ml

### Manuseamento e armazenamento do reagente

Os reagentes para o ensaio de linezolida ARK são fornecidos na forma líquida, prontos a utilizar e podem ser usados imediatamente depois de retirar do frigorífico. Quando não estiverem a uso, os reagentes têm de ser armazenados a 2 – 8°C (36 – 46°F), na posição vertical e com as tampas de rosca bem fechadas. Se armazenados conforme as instruções, os reagentes são estáveis até à data de validade impressa no rótulo. Não congelar os reagentes. Evitar a exposição prolongada a temperaturas acima de 32°C (90°F). **O armazenamento inadequado de reagentes pode afectar o desempenho do ensaio.** Com base nos dados disponíveis, os reagentes são estáveis até um máximo de 60 dias estando carregados dentro do instrumento.

Os produtos de linezolida da ARK contêm ≤ 0,09% de azida sódica. Como medida de precaução, a canalização afectada e a instrumentação devem ser devidamente enxaguadas com água para mitigar a possível acumulação de azidas metálicas explosivas. Não são necessárias precauções especiais para o manuseamento dos outros componentes do ensaio.

## 6 Advertências e precauções

- Para utilização em diagnóstico *in vitro*. Requer prescrição médica.
- Os reagentes **R1** e **R2** são fornecidos como conjunto, e não devem ser trocados com reagentes com números de lote diferentes.
- Os reagentes contêm ≤ 0,09% de azida sódica.
- O ensaio deve ser utilizado exclusivamente em conjunto com informação fornecida por avaliações clínicas e outros procedimentos de diagnóstico.

## 7 Colheita de amostras e preparação para análise

- É necessário soro. Uma amostra do paciente no estado de equilíbrio, no vale (pré-administração da dose) é em geral aceite como sendo mais consistente para a monitorização terapêutica do fármaco linezolida. Deve anotar-se o tempo decorrido desde a última administração antes da colheita de sangue.
- A colheita de sangue terá de ser efectuada com tubos de colheita compatíveis para uso com a monitorização terapêutica do fármaco (TDM).
- Não induzir a formação de espuma e evitar congelamento e descongelamento repetidos para preservar a integridade da amostra desde o momento da sua colheita até ao ensaio.
- A presença de fibrina, células sanguíneas vermelhas e outro material particulado pode levar a resultados erróneos. Assegure uma centrifugação adequada.
- As amostras clarificadas podem ser armazenadas a 2-8°C até uma semana. Se o teste for adiado mais de uma semana, as amostras devem ser conservadas congeladas ( $\leq -20^{\circ}\text{C}$ ) até quatro semanas antes da análise. Recomenda-se a limitação do número de ciclos de congelamento e descongelamento.
- **Manuseie todas as amostras de pacientes como se fossem potencialmente infecciosas.**

## 8 Procedimento

### Materiais fornecidos

Ensaio de linezolida da ARK – **REF** 5034-0001-00

### Materiais necessários – Fornecidos separadamente

Calibrador de linezolida da ARK – **REF** 5034-0002-00

Controlos de qualidade - Controlo de linezolida da ARK – **REF** 5034-0003-00

### Instrumentação

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

### Sequência do ensaio

Para executar ou calibrar o ensaio, ver o manual do operador e a folha sinóptica específicos da instrumentação.

## **Calibração**

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

Recalibre sempre que seja utilizado um novo lote de reagentes ou conforme indicado pelos resultados de controlo de qualidade (consulte **Controlo de Qualidade** abaixo). São necessários resultados aceitáveis de controlo de qualidade para validar uma nova curva de calibração. Se for utilizado um novo kit de reagentes com o mesmo número de lote, valide o sistema através do ensaio dos controlos.

Com base nos dados disponíveis, uma curva de calibração guardada revelou-se eficaz durante, pelo menos, 14 dias.

## **Controlo de Qualidade (CQ)**

Os laboratórios devem estabelecer procedimentos de CQ para o ensaio de linezolida da ARK. Todos os requisitos de controlos de qualidade e de testes devem ser realizados em conformidade com os regulamentos locais, regionais ou nacionais, ou com os requisitos de acreditação. Assegure que os resultados do controlo de qualidade satisfazem os critérios de aceitação antes de fazer o relatório dos resultados dos pacientes.

As boas práticas de laboratório sugerem que sejam testados no mínimo dois níveis (pontos de decisão médica baixo e alto) de controlo de qualidade a cada dia em que se ensaiarem amostras de pacientes e de cada vez que se efectuar uma calibração. Monitorize os valores de controlo para detectar quaisquer tendências ou desvios. Se detectar quaisquer tendências ou desvios, ou se o controlo não recuperar dentro do intervalo especificado, verifique todos os parâmetros operacionais conforme os seus procedimentos de qualidade de laboratório clínico. Contacte o Serviço de Assistência ao Cliente para obter mais assistência.

## **Protocolo de diluição manual**

O intervalo de medição do ensaio de linezolida ARK é de 0,75 - 30,00 ug/ml. As amostras que contenham linezolida em concentrações mais elevadas (> 30,00 µg/ml) são ensaiadas por diluição da amostra até ao intervalo de medição. Dilua a amostra com calibrador zero (CAL A). Sugere-se um factor de diluição de quatro vezes. Multiplique o resultado ensaiado pelo factor de diluição.

Factor de diluição manual =  $\frac{\text{volume da amostra} + \text{volume do CAL A}}{\text{volume da amostra}}$

## 9 Resultados

Registe os resultados em unidades  $\mu\text{g/ml}$  ou  $\mu\text{mol/l}$ . Para converter os resultados de  $\mu\text{g/ml}$  em  $\mu\text{mol/l}$  de linezolidina, multiplique o valor em  $\mu\text{g/ml}$  por 2,964. O valor da linezolidina deste ensaio deve ser usado em conjunto com outras informações clínicas. Ver o manual do operador específico do instrumento para quaisquer códigos de resultados erróneos.

*O ensaio deve ser utilizado exclusivamente em conjunto com informação fornecida por avaliações clínicas e outros procedimentos de diagnóstico. Consulte os Valores previstos.*

## 10 Limitações do procedimento

Este ensaio foi concebido para ser usado com soro; ver a secção **Colheita da amostra e preparação para análise**. Em geral é boa prática usar o mesmo método (e a mesma matriz) consistentemente para pacientes individuais devido ao potencial para variabilidade de método para método. Consulte a Secção **Valores previstos** mais adiante.

## 11 Valores previstos

A linezolidina é o primeiro dos antibióticos da classe das oxazolidinonas a ganhar aceitação mundial no tratamento de infecções graves causadas por bactérias gram-positivas resistentes à meticilina ou à vancomicina, bem como no tratamento da tuberculose multirresistente. As concentrações inibitórias mínimas ( $\text{CIM}_{90}$ ) registadas são de  $\leq 2 \text{ mg/l}$  para isolados de *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *S. pneumoniae* e os isolados de *Streptococcus coagulase-negativos*<sup>3</sup>. A  $\text{CIM}_{90}$  registada para *M. tuberculosis* é de  $0,5 \text{ mg/l}$ .<sup>4</sup>

A eficácia do tratamento tem sido associada a dois parâmetros farmacocinéticos: a proporção da área sob a curva de concentração de plasma relativamente à concentração inibitória mínima ( $\text{AUC}_{24}/\text{MIC}$ ) diária e a proporção de tempo que a concentração plasmática está acima da concentração inibitória mínima ( $\%T > \text{MIC}$ ) para o organismo<sup>5</sup>. Dado que a AUC e as concentrações no vale estão altamente correlacionadas, utilizaram-se as medições da concentração mínima de linezolidina ( $C_{\text{min}}$ ) para assegurar uma terapia eficaz procurando que a  $C_{\text{min}}$  esteja acima da MIC conhecida ou da ou  $\text{MIC}_{90}$  (tipicamente  $2 \text{ mg/l}$ ), ou procurando uma concentração no vale tal que a AUC seja 80 - 120 vezes superior à  $\text{MIC}$ <sup>6,7,8</sup>.

Os efeitos adversos associados ao tratamento de linezolidina limitam a sua utilização e incluem neuropatia periférica, disfunção hepática e supressão da medula óssea, levando a anemia, trombocitopenia e pancitopenia. A

ocorrência destes efeitos correlaciona-se com a dose e a duração do tratamento. Os estudos sugerem que os eventos adversos podem ser minimizados com uma gestão da dose no sentido de manter as concentrações de linezolida no vale abaixo de 7 mg/l (para tratamentos de duração  $\leq 14$  dias)<sup>9,10</sup>, ou abaixo de 2 mg/l para tratamentos de duração mais longa associados a tuberculose.

Observou-se uma variabilidade significativa na farmacocinética em determinados grupos de doentes (compromisso na depuração da creatinina, doentes em estado crítico, recém-nascidos, doentes hemodialisados e doentes em tratamento com indutores da glicoproteína-P, como a levotiroxina)<sup>12,13</sup>. Apenas 50% dos pacientes hospitalizados aos quais foi administrada a dose padrão de 600 mg duas vezes por dia atingiu concentrações dentro do intervalo terapêutico de 2-7 mg/l<sup>14</sup>, destacando a importância da TDM para linezolida.

A monitorização das concentrações de linezolida não deve ser o único método para a gestão terapêutica do fármaco. O ensaio deve ser usado em conjunto com a informação fornecida por avaliações clínicas e outros procedimentos de diagnóstico. Os médicos devem monitorizar cuidadosamente os pacientes durante a terapêutica e os ajustes de dose.

## 12 Características específicas do desempenho

Cada laboratório é responsável pela verificação do desempenho usando os parâmetros definidos para o seu analisador. As características de desempenho abaixo indicadas foram obtidas utilizando um analisador AU680 da Beckman Coulter.

### Sensibilidade

#### Limite de Quantificação (LoQ)

As seguintes características de desempenho foram determinadas de acordo com a orientação EP17-A2 do CSLI para o Ensaio de linezolida da ARK. O desempenho específico de cada analisador pode variar.

Critério	Linezolida ( $\mu\text{g/ml}$ )
Limite de branco (LoB); N = 60 $\mu\text{B} + 1,645 \text{ DP}$ , em que $\text{DP} = 0,002$	0,003
Limite de detecção (LoD); N = 60 $\text{LoB} + 1,652 \text{ DP}$ , em que $\text{DP} = 0,041$	0,071
Limite de Quantificação (LoQ); N = 40 $\text{LoQ} - 2 \text{ DP} > \text{LoD}$ Com linearidade e recuperação aceitáveis	0,75

Cada laboratório tem a responsabilidade de determinar os critérios do relatório para as concentrações de linezolida. A seguinte sugestão da EP17-A2 do CSLI poderá ser apropriada:

Resultado  $\leq$  LoB      relatar como "não detectado"; concentração < LoD"

LoB < resultado < LoQ relatar como "analito detectado; concentração < LoQ"

Resultado  $\geq$  LoQ      relatar o resultado conforme medido

### Intervalo de medição

O intervalo de medição do ensaio de linezolida ARK é de 0,75 - 30,00 ug/ml. As amostras contendo linezolida em concentrações mais elevadas (> 30,00 µg/ml) podem ser ensaiadas através de diluição da amostra até ao intervalo de medição para um resultado quantitativo, ou podem ser incluídas no relatório como tendo sido detectado o fármaco mas com valores acima do intervalo de medição. Ver **Secção 8 Procedimento – Protocolo de diluição manual.**

### Recuperação

A recuperação analítica realizou-se adicionando linezolida concentrada a soro humano negativo para linezolida. Adicionou-se volumetricamente um concentrado de linezolida a soro humano negativo para linezolida, representando as concentrações de fármaco em todo o intervalo do ensaio. Ensaíram-se seis replicados de cada amostra. Calculou-se a média dos resultados e esta foi comparada com a concentração pretendida, calculando-se o valor de recuperação percentual.

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

Concentração teórica (µg/ml)	Concentração média recuperada (µg/ml)	Percentagem de recuperação (%)
0,75	0,82	108,9
1,5	1,5	97,4
3,0	3,0	100,0
4,0	4,1	102,1
8,0	8,2	102,2
12,0	12,0	99,8



Concentração teórica (µg/ml)	Concentração média recuperada (µg/ml)	Percentagem de recuperação (%)
18,0	18,3	101,9
24,0	23,0	96,0
28,0	28,0	99,9

Média da recuperação percentual: 100,9%

### Linearidade

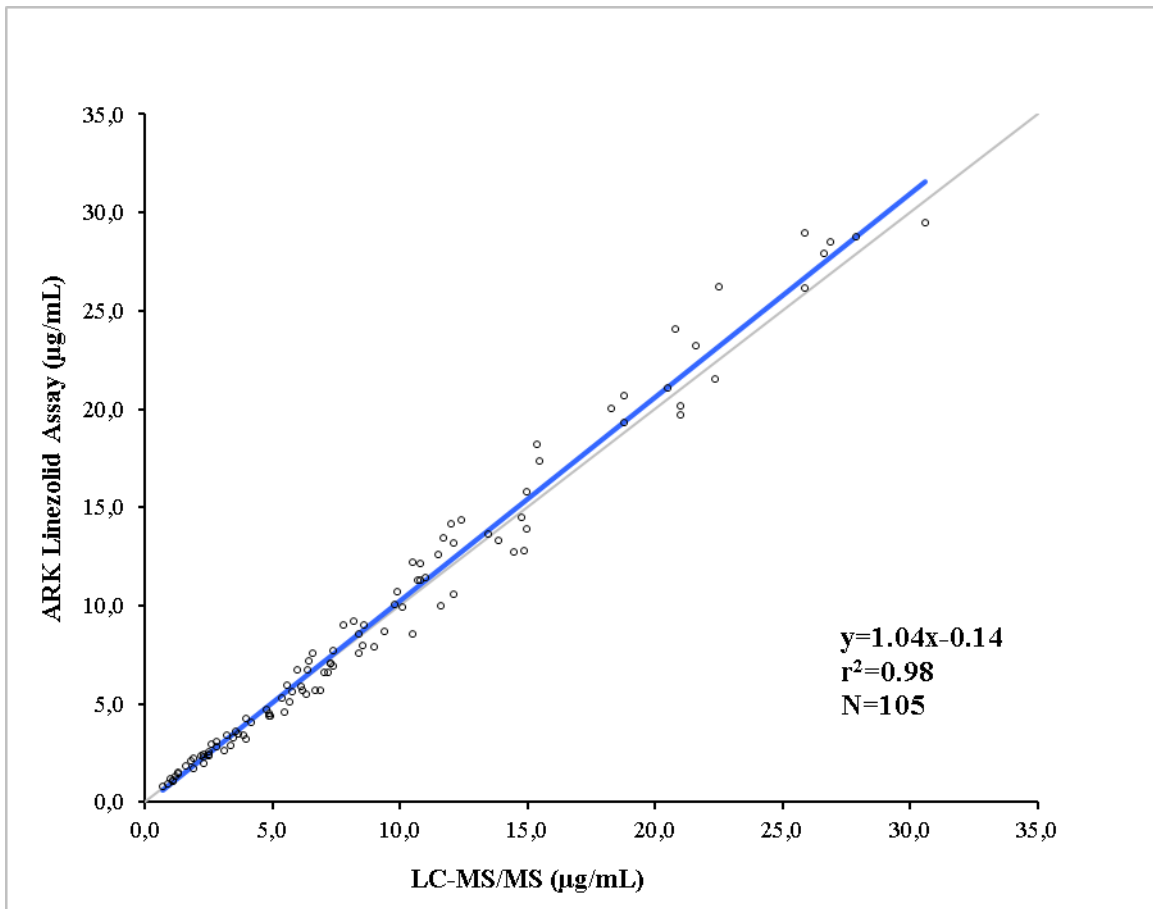
Os estudos de linearidade foram realizados como recomendado pela orientação EP6-A do CLSI. Preparou-se uma amostra de 36,00 µg/ml de linezolidina em soro e fizeram-se diluições proporcionalmente com soro humano negativo para linezolidina. A linearidade em diluições específicas foi considerada aceitável se a diferença percentual fosse de ±10% entre os valores regredidos previstos de 1.<sup>a</sup> e 2.<sup>a</sup> ordem ou de ± 0,20 µg/ml a concentrações ≤ 1,00 µg/ml. Foi demonstrada uma relação linear entre 0,75 e 30,00 µg/ml ( $y = 0,9571x + 0,1817$ ).

Resultados (µg/ml)	nominais medidos (µg/ml)	Resultados previstos de 1. <sup>a</sup> ordem	Resultados previstos de 2. <sup>a</sup> ordem	Diferença
0,0	0,0	0,18	-0,05	NA
0,75	0,80	0,90	0,72	-0,18 µg/ml
1,5	1,4	1,6	1,5	-8,4%
3,0	2,9	3,1	3,0	-1,6%
6,0	6,0	5,9	6,0	1,5%
9,0	9,0	8,8	9,0	2,1%
12,0	11,8	11,7	11,9	2,0%
15,0	14,9	14,5	14,8	1,7%
18,0	17,4	17,4	17,6	1,2%
21,0	20,7	20,3	20,4	0,6%
24,0	23,6	23,2	23,1	-0,1%
27,0	25,0	26,0	25,8	-0,7%
30,0	28,9	28,9	28,5	-1,4%

## Comparação dos métodos

Realizaram-se estudos de comparação dos métodos usando a EP09-A3 do CLSI como orientação. Os resultados do Ensaio de linezolida da ARK foram comparados com os resultados de LC-MS/MS. Realizou-se uma análise de regressão de Passing-Bablok para 105 amostras de soro com concentrações de linezolida determinadas por LC-MS/MS que variaram de 0,70 µg/ml a 30,6 µg/ml. Os resultados da estatística de regressão de Passing-Bablok<sup>15</sup> apresentam-se abaixo (com limites de confiança a 95%).

Declive	1,04	(1,0 a 1,07)
Intersecção no eixo dos y	-0,14	(-0,38 a 0,02)
Coefficiente de correlação (r <sup>2</sup> )	0,98	(0,97 a 0,99)
Número de amostras	105	



## Precisão

A precisão foi determinada conforme descrito na EP05-A3 do CLSI. No estudo foram utilizados controlos de três níveis e três amostras de linezolida em soro humano agrupado. Cada nível foi ensaiado em quadruplicado duas vezes por dia durante 20 dias. Houve um intervalo mínimo de duas horas entre cada uma das execuções (quádruplas) do ensaio por dia. Calcularam-se os valores de DP e de percentagem de CV (%) intra-execução, entre dias e total. Os resultados são apresentados na seguinte tabela. Critérios de aceitação:  $\leq 10\%$  do CV total.

Amostra	N	Média ( $\mu\text{g/ml}$ )	Repetibilidade intra-execução		Reprodutibilidade		entre dias total	
			DP	CV (%)	DP	CV (%)	DP	CV (%)
<b>Controlo de linezolida ARK</b>								
BAIXO	160	2,0	0,08	3,9	0,03	1,7	0,08	4,2
MÉDIO	160	10,4	0,41	4,0	0,19	1,9	0,45	4,3
ALTO	160	20,2	0,84	4,2	0,41	2,0	0,93	4,6
<b>Soro humano</b>								
BAIXO	160	1,9	0,08	4,1	0,04	2,2	0,09	4,6
MÉDIO	160	10,6	0,39	3,7	0,15	1,4	0,43	4,0
ALTO	160	20,7	1,03	5,0	0,50	2,4	1,14	5,5

## Substâncias Interferentes

Realizaram-se estudos de interferência usando a orientação EP7-A2 do CLSI. Avaliaram-se concentrações clinicamente altas das seguintes substâncias potencialmente interferentes em soros com níveis conhecidos de linezolida (2,0 e 10,0  $\mu\text{g/ml}$ ). Cada amostra foi analisada com o Ensaio de linezolida da ARK em conjunto com um Controlo de linezolida em soro. As medições da linezolida resultaram num erro  $\leq 10\%$  na presença de substâncias interferentes aos níveis testados.

Substância interferente	Concentração interferente	Percentagem de recuperação (%)	
		2,0 $\mu\text{g/ml}$ Linezolida	10,0 $\mu\text{g/ml}$ Linezolida
Albumina	12 g/dl	99,8	99,4
Bilirrubina (conjugada)	72 mg/dl	97,9	95,1
Bilirrubina (não)	72 mg/dl	98,5	98,3

Substância interferente	Concentração interferente	Porcentagem de recuperação (%)	
		2,0 µg/ml Linezolida	10,0 µg/ml Linezolida
conjugada)			
Colesterol	620 mg/dl	103,3	94,5
IgG humana	12 g/dl	98,9	95,2
Hemoglobina	1050 mg/dl	104,3	91,8
Factor reumatóide	1080 UI/ml	100,2	105,6
Triglicéridos	1670 mg/dl	101,7	102,7
Ácido úrico	30 mg/dl	95,6	97,5

## **Especificidade**

### ***Metabolismo***

A linezolida é metabolizada no fígado, por oxidação do anel morfolínico, sem envolvimento do sistema do citocromo P450. A depuração de linezolida varia com a idade e sexo; é mais rápida em crianças (o que explica a semivida mais curta) e parece ser 20% inferior nas mulheres relativamente aos homens.

A linezolida está em circulação no plasma principalmente na forma não modificada. A linezolida e os dois principais metabolitos inactivos representam a maior parte da distribuição de linezolida, sendo a excreção urinária a via principal de eliminação. O PNU-142586 representa aproximadamente 26% da radioactividade plasmática média da AUC no estado de equilíbrio. O metabolito secundário PNU-142300 representa aproximadamente 7% da radioactividade da AUC no estado de equilíbrio.

### ***Metabolito***

A reactividade cruzada do metabolito PNU-142586 de linezolida (100,0 µg/ml) e do metabolito PNU-142300 de linezolida (100,0 µg/ml) no Ensaio de linezolida da ARK não foi clinicamente significativa ( $\leq 0,2\%$  de reactividade cruzada). A linezolida (2,0 µg/ml ou 10,0 µg/ml em soro humano) foi testada na presença dos metabolitos em concentrações mais elevadas do que o esperado.

Metabolito (concentração testada)	Linezolida medida na presença de metabolito (µg/ml)		
	Linezolida ausente	Linezolida (2,0 µg/ml)	Linezolida (10,0 µg/ml)
<b>PNU-142586 (100 µg/ml)</b>	0,0 µg/ml	1,9 µg/ml	10,0 µg/ml
<b>PNU-142300 (100 µg/ml)</b>	0,0 µg/ml	2,0 µg/ml	10,4 µg/ml

### **Reactividade cruzada**

No Ensaio de linezolida da ARK os compostos listados abaixo não interferiram na presença de linezolida (2,0 µg/ml e 10,0 µg/ml). Os níveis testados foram iguais ou superiores às concentrações fisiológicas ou farmacológicas máximas. As concentrações de linezolida nas amostras contendo o interferente foram comparadas com o nível de linezolida num controlo de soro normal.

Concentração do	Composto testado (µg/ml)	Concentração do	Composto testado (µg/ml)
Acetaminofeno	200	Meticilina	250
Acetazolamida	100	Metrodinazola	200
Ácido acetilsalicílico	1000	Naproxeno	600
Amicacina	100	Neomicina	1000
Amitriptilina	20	Niacina	100
Amoxapina	10	Nitrazepam	20
Anfotericina B	100	Nortriptilina	20
Ampicilina	100	Olanzapina	10
Apixabano	10	Oxcarbazepina	100
Ácido ascórbico	100	Paroxetina	10
Baclofeno	100	Penicilina V	100
Bupropiona	10	Perfenazina	100
Cafeína	100	Fenobarbital	200
Cloranfenicol	250	Fenitoína	200
Diazepam	20	Pregabalina	10
Digoxina	10	Procainamida	100
Doxepina	10	Proclorperazina	10
Edoxabano	10	Ranitidina	100
Eritromicina	200	Rifampicina	100
Etotoína	100	Risperidona	10
Etosuximida	250	Rivaroxabano	10
Felbamato	250	Sertralina	100
Fluoxetina	10	Espectinomicina	100
Furosemida	100	Stiripentol	100
Gentamicina	100	Sulfametoxazol	400
Haloperidol	10	Teofilina	200

Concentração do	Composto testado (µg/ml)	Concentração do	Composto testado (µg/ml)
Ibuprofeno	500	Tioridazina	10
Canamicina A	200	Tobramicina	100
Lamotrigina	200	Trimetoprima	100
Lidocaína	100	Ácido valpróico	600
Lincomicina	1000	Vancomicina	100
Meropenem	100	Vigabatrina	150
Mesoridazina	10	Voriconazol	100

### 13 Bibliografia

1. Ross, L.E. et al. 2011. Eight-year (2002 – 2009) summary of the linezolid (Zybox Annual Appraisal of Potency and Spectrum; ZAAPS) program in European countries. *Journal of Chemotherapy* **23**:71–76.
2. Prescribing information. 2000. ZYVOX®. Pfizer, Inc. New York, NY. <https://www.pfizer.com/products/product-detail/zyvox>
3. Draghi, C.D. et al. 2005. In Vitro Activity of Linezolid against Key Gram-Positive Organisms Isolated in the United States: Results of the LEADER 2004 Surveillance Program. *Antimicrob Agents Chemother* **49**:5024-5032.
4. Rodriguez, J.C. et al. 2002. In vitro activity of moxifloxacin, levofloxacin, gatifloxacin and linezolid against Mycobacterium tuberculosis. *Int J Antimicrob Agents* **20**:464–467.
5. Rayner, C.R. et al. 2003. Clinical pharmacodynamics of linezolid in seriously ill patients treated in a compassionate use programme. *Clin Pharmacokinet* **42**:1411–1423.
6. Pea, F. et al. 2010. Therapeutic drug monitoring of linezolid: a retrospective monocentric analysis. *Antimicrob Agents Chemother* **54**:4605–4610.
7. Cattaneo, D. et al. 2016. Therapeutic drug management of linezolid: a missed opportunity for clinicians? *Int J Antimicrob Agents* **48**:728–731.
8. Matsumoto, K. et al. 2014. Analysis of thrombocytopenic effects and population pharmacokinetics of linezolid: a dosage strategy according to the trough concentration target and renal function in adult patients. *Int J Antimicrob Agents* **44**:242-247.
9. Pea, F. et al. 2012. Therapeutic drug monitoring may improve safety outcomes of long-term treatment with linezolid in adult patients. *J Antimicrob Chemother* **67**:2034–2042.
10. Cattaneo, D. et al. 2013. Linezolid plasma concentrations and occurrence of drug-related haematological toxicity in patients with Gram-positive infections. *Int J Antimicrob Agents* **41**:586-589.

11. Song, T. et al. 2015. Linezolid trough concentrations correlate with mitochondrial toxicity related adverse events in the treatment of chronic extensively drug resistant tuberculosis. *EBioMedicine* **2**:1627–1633.
12. Zoller, M. et al. 2014. Variability of linezolid concentrations after standard dosing in critically ill patients: a prospective observational study. *Crit Care* **18**:R148.
13. Pea, F. et al. 2014. Linezolid underexposure in a hypothyroid patient on levothyroxine replacement therapy: a case report. *Ther Drug Monit* **36**:687–689.
14. Pea, F. et al. 2017. A 10-Year Experience of Therapeutic Drug Monitoring (TDM) of Linezolid in a Hospital-wide Population of Patients Receiving Conventional Dosing: Is there Enough Evidence for Suggesting TDM in the Majority of Patients? *Basic Clin Pharmacol Toxicol* **121**:303–308.
15. 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.
16. Slatter, J.G. et al. 2001. Pharmacokinetics, Metabolism, and Excretion of Linezolid following an oral dose of [14C] to healthy human subjects. *Drug Metab Dispos* **29**:1136–1145.

## 14 Marcas comerciais

**ARK<sup>TM</sup>** é uma marca comercial da ARK Diagnostics, Inc.

Outros nomes de marcas ou produtos são marcas comerciais dos respectivos titulares.



**ARK Diagnostics, Inc.**  
**Fremont, CA 94538 EUA**

Impresso nos EUA  
Revisto em Abril de 2018  
1600-0675-00PT Rev 01