

ARK™ Linezolid Assay

Leggere attentamente questo foglietto illustrativo di ARK Diagnostics, Inc. prima di utilizzare il dosaggio ARK Linezolid 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 Linezolid Assay comprende kit analitici per il dosaggio ARK Linezolid Assay, il calibratore ARK Linezolid Calibrator e il controllo ARK Linezolid 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













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

CE
2797

EC REP

Emergo Europe
Westervoortsedijk 60
6827 AT Arnhem
The Netherlands

Legenda dei simboli utilizzati

	Codice del lotto	 YYYY-MM-DD	Utilizzare entro/Data di scadenza
	Numero di catalogo		Fabbricante
	Mandatario		Marchio CE con il numero di identificazione dell'organismo notificato
	Dispositivo medico-diagnostico <i>in vitro</i>		Limiti di temperatura
	Consultare le istruzioni per l'uso		Reagente 1/Reagente 2
Rx Only	Usò consentito esclusivamente su prescrizione		

1 Denominazione

ARKTM Linezolid Assay

2 Finalità d'uso

ARK Linezolid Assay è un immunodosaggio enzimatico omogeneo previsto per la determinazione quantitativa di linezolid in campioni di siero umano con analizzatori di chimica clinica automatizzati. I risultati ottenuti vengono utilizzati per il monitoraggio dei livelli di linezolid per garantire l'adeguatezza della terapia.

3 Riassunto e spiegazione del test

Linezolid (ZYVOX[®], Pfizer, Inc.) [(S)-N-[[3-[3-fluoro-4-(4-morfolinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil] metil]-acetamide] è un derivato dell'ossazolidinone con un effetto prevalentemente batteriostatico contro gravi infezioni causate da batteri Gram-positivi resistenti alla meticillina o alla vancomicina.¹

ZYVOX è indicato negli adulti e nei bambini per il trattamento delle seguenti infezioni causate da batteri Gram-positivi sensibili: polmonite nosocomiale; polmonite acquisita in comunità; infezioni complicate della cute e delle strutture cutanee, incluse le infezioni del piede diabetico, senza osteomielite concomitante; infezioni non complicate della cute e delle strutture cutanee; infezioni da *Enterococcus faecium* resistenti alla vancomicina.²

4 Principi del metodo

ARK Linezolid Assay è un immunodosaggio omogeneo basato sul principio di competizione tra il farmaco presente nel campione e il linezolid marcato con l'enzima glucosio-6-fosfato deidrogenasi ricombinante (rG6PDH) per il legame con il reagente anticorpo. Quando quest'ultimo si lega all'anticorpo, l'attività enzimatica diminuisce. In presenza del farmaco nel campione, l'attività enzimatica aumenta ed è direttamente correlata alla concentrazione del farmaco. L'enzima attivo converte il coenzima nicotinamide adenina dinucleotide (NAD) in NADH, misurato spettrofotometricamente come velocità di cambiamento dell'assorbanza. La G6PDH nel siero endogeno 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
5034-0001-00	ARK Linezolid Assay Reagente R1 – Anticorpo/Substrato Anticorpi policlonali di coniglio anti-linezolid, glucosio-6-fosfato, nicotinamide adenina dinucleotide, sieroalbumina bovina, sodio azoturo e stabilizzanti	1 x 28 mL
	Reagente R2 – Enzima Linezolid marcato con glucosio-6-fosfato deidrogenasi ricombinante (rG6PDH), tampone, sieroalbumina bovina, sodio azoturo e stabilizzanti	1 x 14 mL

Manipolazione e conservazione dei reagenti

I reagenti del dosaggio ARK Linezolid 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 Linezolid 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.
- 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 siero. Un campione in condizioni di equilibrio dinamico, con livelli minimi (pre-dose) è in genere ritenuto il più idoneo per il monitoraggio terapeutico di linezolid. Annotare l'ora del prelievo di sangue dall'ultima dose.
- Il prelievo di sangue deve essere eseguito utilizzando provette dedicate compatibili per l'uso con il monitoraggio terapeutico dei farmaci (TDM).
- 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.¹⁷
- Evitare la formazione di schiuma e ripetuti cicli di congelamento/scongelo 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.
- 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 ($\leq -20^{\circ}\text{C}$) fino a quattro settimane prima di essere sottoposti all'analisi. Ridurre al minimo i cicli di congelamento-scongelo.
- **T trattare tutti i campioni dei pazienti come potenzialmente infettivi.**

8 Procedura

Materiali forniti

ARK Linezolid Assay – **REF** 5034-0001-00

Materiali necessari – forniti a parte

ARK Linezolid Calibrator – **REF** 5034-0002-00

Quality Controls – ARK Linezolid Control – **REF** 5034-0003-00

Strumenti

È possibile che i reagenti **R1** e **R2** debbano essere trasferiti in un contenitore del reagente specifico 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 Linezolid 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 e alla scheda tecnica specifici dello strumento.

Calibrazione

Eseguire la procedura di calibrazione completa (a 6 punti) utilizzando i calibratori ARK Linezolid Calibrator A, B, C, D, E e F; analizzare i calibratori in duplicato. 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.

Ripetere la calibrazione ogni qualvolta venga utilizzato un nuovo lotto di reagenti o se indicato dai risultati del controllo di qualità (v. sezione **Controllo di qualità** sottostante). Sono necessari risultati accettabili del controllo di qualità per validare una nuova curva di calibrazione. Se viene utilizzato un nuovo kit di reagenti recanti lo stesso numero di lotto, validare il sistema analizzando i controlli.

Sulla base dei dati disponibili, una curva di calibrazione memorizzata è valida per almeno 14 giorni.

Controllo di qualità (CQ)

Spetta ai laboratori stabilire le procedure CQ per il dosaggio ARK Linezolid 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) ogniqualvolta vengono 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

L'intervallo di misurazione del dosaggio ARK Linezolid Assay è compreso tra 0,8 e 30,0 µg/mL. I campioni contenenti concentrazioni di linezolid più elevate (>30,00 µg/mL) vengono analizzati dopo essere stati diluiti, in modo che rientrino nel range specificato. Diluire i campioni con il calibratore zero (CAL A). Si consiglia un fattore di diluizione 1:4. Moltiplicare il risultato ottenuto dal dosaggio per il fattore di diluizione.

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

9 Risultati

Riportare i risultati espressi nelle unità µg/mL o µmol/L. Per convertire i risultati di linezolid da µg/mL a µmol/L, moltiplicare µg/mL per 2,964. Il valore di linezolid 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.

Il dosaggio deve essere usato soltanto unitamente alle informazioni ottenute mediante valutazioni cliniche e altre procedure diagnostiche. Consultare la sezione "Valori previsti".

10 Limiti della procedura

Questo dosaggio è previsto per l'uso con siero; fare riferimento alla sezione "**Prelievo e preparazione dei campioni per l'analisi**". È generalmente buona norma utilizzare sempre lo stesso metodo (e la stessa matrice) per il singolo paziente a causa della possibile variabilità da metodo a metodo. Consultare la sezione "**Valori previsti**" sottostante.

11 Valori previsti

Il linezolid è il primo antibiotico della classe degli ossazolidinoni ad aver ottenuto l'approvazione mondiale per il trattamento di gravi infezioni causate da batteri Gram-positivi resistenti alla meticillina o alla vancomicina, nonché della tubercolosi farmaco-resistente. Sono state riferite concentrazioni minime inibitorie (MIC₉₀) ≤ 2 mg/L per *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *S. pneumoniae* e per isolati di streptococco coagulasi-negativi.⁴ Il valore MIC₉₀ per la *M. tuberculosis* è indicato in 0,5 mg/L.⁵

L'efficacia del trattamento è stata associata a due parametri farmacocinetici: il rapporto tra l'area giornaliera sottesa alla curva di concentrazione plasmatica alla concentrazione minima inibitoria

(AUC₂₄/MIC) e la percentuale di tempo in cui la concentrazione plasmatica è superiore alla concentrazione minima inibitoria (%T>MIC) per l'organismo.⁶ Poiché l'AUC e le concentrazioni minime sono strettamente correlate, le misurazioni delle concentrazioni minime di linezolid (C_{min}) sono state utilizzate per assicurare una terapia efficace facendo riferimento a una C_{min} superiore alla MIC nota o alla MIC₉₀ (tipicamente 2 mg/L) o a una concentrazione minima che prevede che l'AUC sia superiore alla MIC di 80-120 volte.⁷⁻⁹

Gli effetti avversi associati al trattamento con il linezolid ne limitano l'impiego e includono la neuropatia periferica, la disfunzione epatica e la mielosoppressione, con conseguenti anemia, trombocitopenia e pancitopenia. La comparsa di tali effetti è legata sia al dosaggio che alla durata del trattamento. Gli studi condotti indicano che gli eventi avversi possono essere ridotti al minimo adeguando la dose in modo che le concentrazioni minime di linezolid siano inferiori a 7 mg/L (per una durata del trattamento ≤14 giorni)^{10,11}, o inferiori a 2 mg/L per trattamenti più lunghi associati alla tubercolosi.¹²

In determinati gruppi di pazienti (ridotta clearance della creatinina, pazienti critici, neonati, pazienti in emodialisi e pazienti che assumono induttori della glicoproteina P, come la levotiroxina) è stata osservata una variabilità significativa della farmacocinetica.^{13,14} Soltanto il 50% dei pazienti ospedalieri cui è stata somministrata la dose standard di 600 mg due volte al giorno ha raggiunto concentrazioni entro il range terapeutico previsto di 2 - 7 mg/L¹⁵, evidenziando l'importanza del monitoraggio terapeutico dei farmaci per il linezolid.

Il dosaggio delle concentrazioni di linezolid non deve costituire l'unico strumento per la gestione terapeutica del farmaco. Il dosaggio deve essere usato unitamente alle informazioni ottenute mediante valutazioni cliniche e altre procedure diagnostiche. Il personale medico deve monitorare attentamente i pazienti durante la terapia e nel corso degli aggiustamenti del dosaggio.

12 Caratteristiche specifiche di prestazione

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

Sensibilità

Limite di quantificazione (LOQ)

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

Critério	Linezolid (µg/mL)
Limite del bianco (LoB); N = 60 µB + 1,645 DS, laddove DS = 0,002	0,003
Limite di rilevazione (LoD); N = 60 LoB + 1,652 DS, laddove DS = 0,041	0,07
Limite di quantificazione (LoQ); N = 40 LoQ – 2 DS > LoD con valori accettabili per il recupero e la linearità	0,8

Ciascun laboratorio è tenuto a determinare i criteri di riportabilità delle concentrazioni di linezolid. 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 Linezolid Assay è compreso tra 0,75 e 30,00 µg/mL. I campioni contenenti concentrazioni di linezolid più elevate (>30,00 µg/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 linezolid concentrato a siero umano negativo per il linezolid. Un concentrato stock di linezolid in metanolo è stato aggiunto volumetricamente a siero umano negativo per il linezolid, 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 (µg/mL)	Concentrazione media recuperata (µg/mL)	Recupero (%)
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
18,0	18,3	101,9
24,0	23,0	96,0
28,0	28,0	99,9

Recupero medio (%): 100,9

Linearità

Sono stati condotti degli studi di linearità, come raccomandato nel documento EP6-A del CLSI. È stato preparato un campione di siero di linezolid di 36,0 µg/mL e sono state eseguite delle diluizioni proporzionali con siero umano negativo per il linezolid. La linearità a diluizioni specifiche è stata considerata accettabile se la differenza percentuale era pari al ±10% rispetto al valore di regressione del 1° e del 2° ordine previsto o ±0,20 µg/mL a concentrazioni ≤ 1,00 µg/mL. È stata dimostrata una relazione lineare tra 0,75 e 30,0 µg/mL ($y = 0,9571x + 0,1817$).

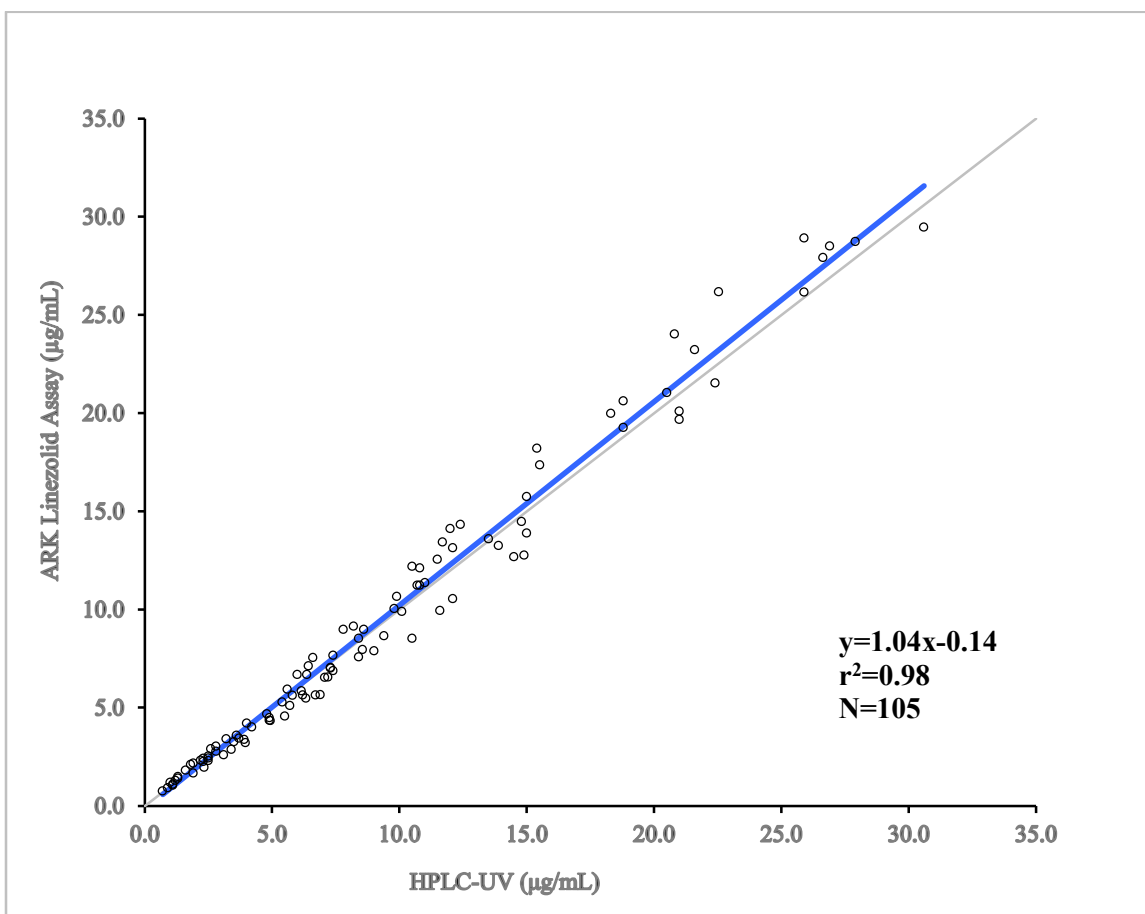
Nominale (µg/mL)	Risultati ottenuti (µg/mL)	Risultati previsti 1° ordine	Risultati previsti 2° ordine	Differenza
0,0	0,0	0,18	-0,05	N/A
0,75	0,80	0,90	0,72	-0,18 µg/mL
1,5	1,4	1,6	1,5	-8,4%
3,0	2,9	3,1	3,0	-1,6%
6,0	6,0	5,9	6,0	1,5%
9,0	9,0	8,8	9,0	2,1%
12,0	11,8	11,7	11,9	2,0%
15,0	14,9	14,5	14,8	1,7%
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%

Confronto dei metodi

Sono stati condotti degli studi sul confronto tra metodi usando la linea guida EP09-A3 del CLSI come riferimento. I risultati del dosaggio ARK Linezolid Assay sono stati confrontati con i risultati ottenuti mediante la cromatografia liquida ad alte prestazioni accoppiata alla spettroscopia ultravioletta (HPLC-UV). L'analisi di regressione di Passing-Bablok è stata eseguita su 105 campioni di siero con concentrazioni di linezolid risultate comprese tra 0,7 µg/mL e 30,6 µg/mL mediante HPLC-UV. Le statistiche di regressione di Passing-Bablok¹⁶ sono riportate di seguito (con limiti di confidenza al 95%).

Pendenza	1,04	(1,0 - 1,07)
Intercetta y	-0,14	(-0,38 - 0,02)
Coefficiente di correlazione (r ²)	0,98	(0,97 - 0,99)
Numero di campioni	105	



Precisione

La precisione è stata determinata in base a quanto descritto nel documento EP05-A3 del CLSI. Per lo studio sono stati utilizzati i controlli a tre livelli e tre campioni di linezolid in siero umano proveniente da pool. Ciascun livello è stato analizzato in quadruplicato due volte al giorno per 20 giorni. Ciascuna analisi 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 totale. I risultati sono illustrati nella tabella sottostante. Criteri di accettazione: CV totale ≤10%.

Campione	N	Media (µg/mL)	Ripetibilità intra-dosaggio		Inter-giornaliero		Riproducibilità totale	
			DS	CV (%)	DS	CV (%)	DS	CV (%)
ARK Linezolid Control								
BASSO	160	2,0	0,08	3,9	0,03	1,7	0,08	4,2
MEDIO	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
Siero umano								
BASSO	160	1,9	0,08	4,1	0,04	2,2	0,09	4,6

MEDIO	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

Sostanze interferenti

Sono stati condotti studi sulle sostanze interferenti usando il documento EP7-A3 del CLSI come riferimento. Sono state analizzate concentrazioni clinicamente elevate delle seguenti sostanze potenzialmente interferenti nel siero con livelli noti di linezolid (2,0 e 10,0 µg/mL). Ciascun campione è stato analizzato usando il dosaggio ARK Linezolid Assay e un controllo sierico di linezolid. La misurazione di linezolid ha dato luogo ad un errore ≤10% con i livelli di sostanze interferenti testate.

Sostanza interferente	Concentrazione della sostanza interferente	Recupero (%)	
		2,0 µg/mL di linezolid	10,0 µg/mL di linezolid
Albumina	12 g/dL	99,8	99,4
Bilirubina - coniugata	72 mg/dL	97,9	95,1
Bilirubina - non coniugata	72 mg/dL	98,5	98,3
Colesterolo	620 mg/dL	103,3	94,5
IgG umane	12 g/dL	98,9	95,2
Emoglobina	1050 mg/dL	104,3	91,8
Fattore reumatoide	1080 UI/mL	100,2	105,6
Trigliceridi	1670 mg/dL	101,7	102,7
Acido urico	30 mg/dL	95,6	97,5

Specificità

Metabolismo

Il linezolid viene metabolizzato nel fegato, per ossidazione a livello dell'anello morfolinico, senza interessamento del sistema citocromo P450. La clearance del linezolid varia con l'età e il genere; è più rapida nei bambini (il che spiega l'emivita più breve) e sembra essere più bassa del 20% nelle donne rispetto agli uomini.

Il linezolid circola nel plasma perlopiù come farmaco originario. Il linezolid e due importanti metaboliti inattivi rappresentano la maggior parte dell'eliminazione del linezolid e l'escrezione urinaria costituisce la principale

via di eliminazione. Il metabolita PNU-142586 è responsabile di circa il 26% dell'AUC di radioattività plasmatica media in condizioni di equilibrio dinamico. Il metabolita secondario PNU-142300 incide per circa il 7% dell'AUC di radioattività media in condizioni di equilibrio dinamico.¹⁷

Metabolita

La reattività crociata del metabolita del linezolid PNU-142586 (100,0 µg/mL) e PNU-142300 (100,0 µg/mL) nel dosaggio ARK Linezolid Assay non è risultata clinicamente significativa (reattività crociata ≤ 0,2%). Il linezolid (2,0 µg/mL o 10,0 µg/mL nel siero umano) è stato analizzato in presenza di metaboliti in concentrazioni maggiori rispetto a quelle previste.

Metabolita (concentrazione analizzata)	Linezolid misurato in presenza del metabolita (µg/mL)		
	Linezolid assente	2,0 µg/mL di linezolid	10,0 µg/mL di linezolid
PNU-142586 (100 µg/mL)	0,0 µg/mL	1,9 µg/mL	10,0 µg/mL
PNU-142300 (100 µg/mL)	0,0 µg/mL	2,0 µg/mL	10,4 µg/mL

Reattività crociata

Le sostanze sottoelencate non hanno evidenziato interferenze con il dosaggio ARK Linezolid Assay se analizzate in presenza di linezolid (2,0 µg/mL e 10,0 µg/mL). I livelli analizzati erano pari o superiori alle concentrazioni massime fisiologiche o farmacologiche. Le concentrazioni di linezolid nei campioni contenenti sostanze interferenti sono state messe a confronto con i livelli di linezolid in un controllo di siero normale.

Sostanza	Conc. analizzata (µg/mL)	Sostanza	Conc. analizzata (µg/mL)
Acetaminofene	200	Meticillina	250
Acetazolamide	100	Metronidazolo	200
Acido acetilsalicilico	1000	Naproxene	600
Amikacina	100	Neomicina	1000
Amitriptilina	20	Niacina	100
Amoxapina	10	Nitrazepam	20
Amfotericina B	100	Nortriptilina	20
Ampicillina	100	Olanzapina	10
Apixaban	10	Oxcarbazepina	100
Acido ascorbico	100	Paroxetina	10
Baclofene	100	Penicillina V	100
Bupropione	10	Perfenazina	100
Caffeina	100	Fenobarbitale	200
Cloramfenicolo	250	Fenitoina	200

Sostanza	Conc. analizzata (µg/mL)	Sostanza	Conc. analizzata (µg/mL)
Diazepam	20	Pregabalin	10
Digossina	10	Procainamide	100
Doxepina	10	Prochlorperazina	10
Edoxaban	10	Ranitidina	100
Eritromicina	200	Rifampina	100
Etotoina	100	Risperidone	10
Etosuccimide	250	Rivaroxaban	10
Felbamato	250	Sertralina	100
Fluoxetina	10	Spectinomicina	100
Furosemide	100	Stiripentolo	100
Gentamicina	100	Sulfametossazolo	400
Aloperidolo	10	Teofillina	200
Ibuprofene	500	Tioridazina	10
Kanamicina A	200	Tobramicina	100
Lamotrigina	200	Trimetoprim	100
Lidocaina	100	Acido valproico	600
Lincomicina	1000	Vancomicina	100
Meropenem	100	Vigabatrin	150
Mesoridazina	10	Voriconazolo	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. Foglietto illustrativo. 2000. ZYVOX®. Pfizer, Inc. New York, NY. <https://www.pfizer.com/products/product-detail/zyvox>
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. 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.
5. 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.
6. 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.

7. Pea, F. et al. 2010. Therapeutic drug monitoring of linezolid: a retrospective monocentric analysis. *Antimicrob Agents Chemother* **54**:4605–4610.
8. Cattaneo, D. et al. 2016. Therapeutic drug management of linezolid: a missed opportunity for clinicians? *Int J Antimicrob Agents* **48**:728–731.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Zoller, M. et al. 2014. Variability of linezolid concentrations after standard dosing in critically ill patients: a prospective observational study. *Crit Care* **18**:R148.
14. Pea, F. et al. 2014. Linezolid underexposure in a hypothyroid patient on levothyroxine replacement therapy: a case report. *Ther Drug Monit* **36**:687–689.
15. 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.
16. 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.
17. 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 **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 october 2025
1600-0675-00IT Rev 05