

## **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 fornecidos separadamente para o Ensaio de linezolid ARK, o Calibrador de linezolid ARK e o Controlo de linezolid ARK.

Comunique ao fabricante qualquer incidente grave que tenha ocorrido relativamente ao dispositivo, assim como à autoridade competente adequada. Um resumo da segurança e do desempenho está disponível através da EUDAMED (base de dados europeia sobre dispositivos médicos), SRN: US-MF-000023925.

### **Assistência ao cliente**



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





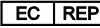







**2797**

EC REP

Emergo Europe  
Westervoortsedijk 60  
6827 AT Arnhem  
The Netherlands

### **Símbolos utilizados**

	Código do lote	 YYYY-MM-DD	Data de validade
	Número de Catálogo		Fabricante
	Representante Autorizado	 <b>2797</b>	Marcação CE com número do organismo notificado
	Dispositivo médico de diagnóstico <i>in vitro</i>		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. As medições obtidas são utilizadas no controlo dos níveis de linezolid para ajudar garantir uma terapia 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 derivado de oxazolidinona com um efeito predominantemente bacteriostático contra infecções graves causadas por bactérias Gram-positivas resistentes à meticilina ou à vancomicina.<sup>1</sup>

ZYVOX é indicado em adultos e crianças para o tratamento das seguintes infecções causadas por bactérias Gram-positivas sensíveis: pneumonia nosocomial; pneumonia adquirida na comunidade; infecções complicadas de pele e estruturas cutâneas, incluindo infecções do pé diabético, sem osteomielite concomitante; infecções não complicadas de pele e estruturas cutâneas; infecções por *Enterococcus faecium* resistentes 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 linezolid marcado com a enzima glicose-6-fosfato desidrogenase recombinante (rG6PDH) pela ligação ao reagente do anticorpo. À medida que se dá a ligação deste último ao anticorpo, a actividade enzimática diminui. Na presença de fármaco proveniente 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 linezolid ARK</b> <b>Reagente R1 - Anticorpo/Substrato</b> Anticorpos policlonais de coelho contra linezolid, glicose-6-fosfato, nicotinamida adenina dinucleótido, seralbumina bovina, azida sódica e estabilizadores	1 x 28 mL
	<b>Reagente R2 – Enzima</b> Linezolid marcado 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 linezolid ARK são fornecidos na forma líquida, pronta a usar, 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.** Os reagentes permaneceram estáveis por até 60 dias quando armazenados no instrumento, conforme demonstrado pelos dados de suporte.

Os produtos de linezolid 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 uso em diagnóstico *in vitro*. Uso exclusivo por profissionais de laboratório.
- 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 apenas em conjunto com as informações fornecidas por avaliações clínicas e outros procedimentos diagnósticos.

## 7 Colheita de amostras e preparação para análise

- Cada laboratório é responsável por fornecer uma amostra válida para análise segundo os respectivos procedimentos de qualidade.
- É necessário soro. Uma amostra em estado de equilíbrio, coletada no vale (antes da dose), é geralmente aceita como a mais consistente para o monitoramento terapêutico do linezolid. 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).
- Siga as recomendações do fabricante do tubo para a colheita, processamento e centrifugação.
- O documento GP44-A4 do CLSI descreve os procedimentos para a minimização de artefactos devido à colheita e manuseamento de amostras para as análises laboratoriais frequentes.<sup>17</sup>
- 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, glóbulos vermelhos e outro material particulado pode levar a resultados erróneos. Assegure uma centrifugação adequada.
- A presença de bolhas ou espuma nas amostras pode levar a uma dispensação insuficiente da amostra e a resultados incorretos.
- Cada laboratório deve consultar a literatura disponível e os dados internos relativos à estabilidade das amostras.
- 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 linezolid ARK – **REF** 5034-0001-00

### Materiais necessários – Fornecidos separadamente

Calibrador de linezolid ARK – **REF** 5034-0002-00

Controlos de qualidade - Controlo de linezolid 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**.

Muitos analisadores automatizados de química clínica com determinação fotométrica de velocidade a 340 nm são adequados. Consulte a folha de aplicação específica do analisador para a programação do Ensaio de linezolid de ARK, disponível junto do seu distribuidor ou do Serviço de Atendimento ao Cliente da ARK. As folhas de protocolo de aplicação que ostentam a marcação CE foram verificadas pelo fabricante. É da responsabilidade do laboratório realizar todas as validações apropriadas para a utilização do ensaio com outras configurações ou analisadores.

Consulte o manual do operador específico do instrumento quanto à manutenção diária.

### **Sequência do ensaio**

Para executar ou calibrar o ensaio, consulte o manual do operador específico do instrumento e a ficha de aplicação específica do instrumento.

### **Calibração**

Realize um procedimento completo de calibração (6 pontos) utilizando os calibradores de linezolid A, B, C, D, E e F da ARK; execute um ensaio dos 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.

Recalibrar sempre que for utilizado um novo lote de reagentes ou conforme indicado pelos resultados do controlo de qualidade (ver **Controlo de qualidade** abaixo). São necessários resultados de controlo de qualidade aceitáveis para validar uma nova curva de calibração. Se for utilizado um novo kit de reagentes com o mesmo número de lote, validar o sistema realizando a análise 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 linezolid 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. Assegurar que os resultados do controlo de qualidade cumprem os critérios de aceitação antes de comunicar os resultados dos doentes.

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 linezolid ARK é de 0,75 - 30,00 µg/ml. Amostras contendo linezolid em concentrações mais elevadas (>30,00 µg/ml) devem ser analisadas mediante diluição da amostra até que se enquadre na faixa de medição. Dilua a amostra com o calibrador zero (CAL A). Sugere-se um fator de diluição de quatro vezes. Multiplicar o resultado do ensaio pelo fator de diluição.

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

## **9 Resultados**

Registe os resultados em unidades µg/mL ou µmol/L. Para converter os resultados de µg/mL de linezolid em µmol/L de linezolid, multiplique o valor em µg/mL por 2,964. O valor de linezolid 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 apenas em conjunto com as informações fornecidas por avaliações clínicas e outros procedimentos diagnósticos. Consultar **Valores esperados**.*

## **10 Limitações do procedimento**

Este ensaio foi concebido para ser usado com soro; ver a secção **Colheita da amostra e preparação para análise**. De modo geral, é uma boa prática utilizar consistentemente o mesmo método (bem como a mesma matriz) no acompanhamento de um paciente, devido ao potencial de variações entre métodos. Consulte a Secção **Valores esperados** mais adiante.

## **11 Valores esperados**

Linezolid é o primeiro antibiótico do grupo das oxazolidinonas a ganhar aceitação mundial no tratamento de infecções graves causadas por bactérias Gram-positivas resistentes à meticilina ou à vancomicina, bem como da tuberculose resistente aos medicamentos. Concentrações inibitórias mínimas (MIC<sub>90</sub>) são ≤ 2 mg/L para isolados de *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *S. pneumoniae* e estreptococos coagulase-negativos.<sup>4</sup> MIC<sub>90</sub> para *M. tuberculosis* é comunicada como 0,5 mg/L.<sup>5</sup>

A eficácia do tratamento tem sido associada a dois parâmetros farmacocinéticos - o rácio entre a área diária sob a curva de concentração plasmática e a concentração inibitória mínima ( $AUC_{24}/MIC$ ) e a proporção de tempo em que a concentração plasmática está acima da concentração inibitória mínima ( $\%T>MIC$ ) para o organismo.<sup>6</sup> Como a AUC e as concentrações mínimas estão altamente correlacionadas, as medições das concentrações mínimas de linezolid ( $C_{min}$ ) têm sido utilizadas para garantir uma terapêutica eficaz, visando a  $C_{min}$  acima da MIC conhecida ou  $MIC_{90}$  (normalmente 2 mg/L), ou visando uma concentração mínima que preveja que a AUC seja superior a 80-120 vezes a MIC.<sup>7-9</sup>

Os efeitos adversos associados ao tratamento com linezolid 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 está correlacionada com a dose e a duração do tratamento. Os estudos sugerem que os eventos adversos podem ser minimizados através da gestão da dose para manter as concentrações mínimas de linezolid abaixo de 7 mg/L (para uma duração de tratamento  $\leq 14$  dias)<sup>9,10</sup> ou abaixo de 2 mg/L para as durações de tratamento mais longas associadas à tuberculose.<sup>11</sup>

Foi observada uma variabilidade significativa na farmacocinética em determinados grupos de doentes (depuração da creatinina diminuída, doentes em estado crítico, recém-nascidos, doentes em hemodiálise e doentes que fazem uso de indutores da glicoproteína P, como a levotiroxina).<sup>13,14</sup> Apenas 50% dos doentes hospitalizados que receberam a dose padrão de 600 mg duas vezes por dia atingiram concentrações dentro de um intervalo terapêutico alvo de 2 - 7 mg/L<sup>15</sup> o que realça a importância do TDM para o linezolid.

As concentrações do medicamento linezolid não devem ser o único meio de gestão terapêutica do medicamento. O ensaio deve ser utilizado em conjunto com as informações fornecidas por avaliações clínicas e outros procedimentos diagnósticos. Os médicos devem monitorar cuidadosamente os doentes durante o tratamento 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. Obtiveram-se as seguintes características de desempenho para o sistema Beckman Coulter AU680.

### **Sensibilidade**

#### Limite de Quantificação (LoQ)

Foram determinadas as seguintes características de acordo com o EP17-A2 do CLSI para o Ensaio de linezolid ARK. O desempenho específico do analisador pode variar.

<b>Critério</b>	<b>Linezolid (µg/mL)</b>
Limite de branco (LoB); N = 60 µB + 1,645 DP, em que DP = 0,002	0,003
Limite de detecção (LoD); N = 60 LoB + 1,652 DP, em que DP = 0,041	0,07
Limite de quantificação (LoQ); N = 40 LoQ – 2 DP > LoD Com recuperação e linearidade aceitáveis	0,8

Cada laboratório é responsável pela determinação dos critérios de notificação das concentrações de linezolid. A seguinte sugestão do EP17-A2 de CLSI pode ser adequada:

Resultado ≤ LoB LoD"	relatar "não detectado; concentração < LoD"
LoB < resultado < LoQ	relatar "analito detectado; concentração < LoQ"
Resultado ≥ LoQ	relatar o resultado tal como medido

### **Intervalo de medição**

O intervalo de medição do Ensaio de linezolid ARK é de 0,8 - 30,0 µg/ml. Amostras contendo linezolid em concentrações mais elevadas (>30,0 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. Consultar a **Secção 8 Procedimento - Protocolo de diluição manual**.

### **Recuperação**

A recuperação analítica realizou-se adicionando o fármaco linezolid concentrado a soro humano negativo para linezolid. Adicionou-se volumetricamente um concentrado de linezolid em metanol a soro humano negativo para linezolid, representando as concentrações de fármaco em todo o intervalo do ensaio. Foram analisadas seis réplicas 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
18,0	18,3	101,9
24,0	23,0	96,0
28,0	28,0	99,9

Percentagem média de recuperação: 100,9%

### Linearidade

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

Nominal (µg/mL)	Resultados medidos (µg/mL)	Resultados previstos de 1.ª ordem	Resultados previstos de 2.ª ordem	Diferença
0,0	0,0	0,18	-0,05	ND
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%

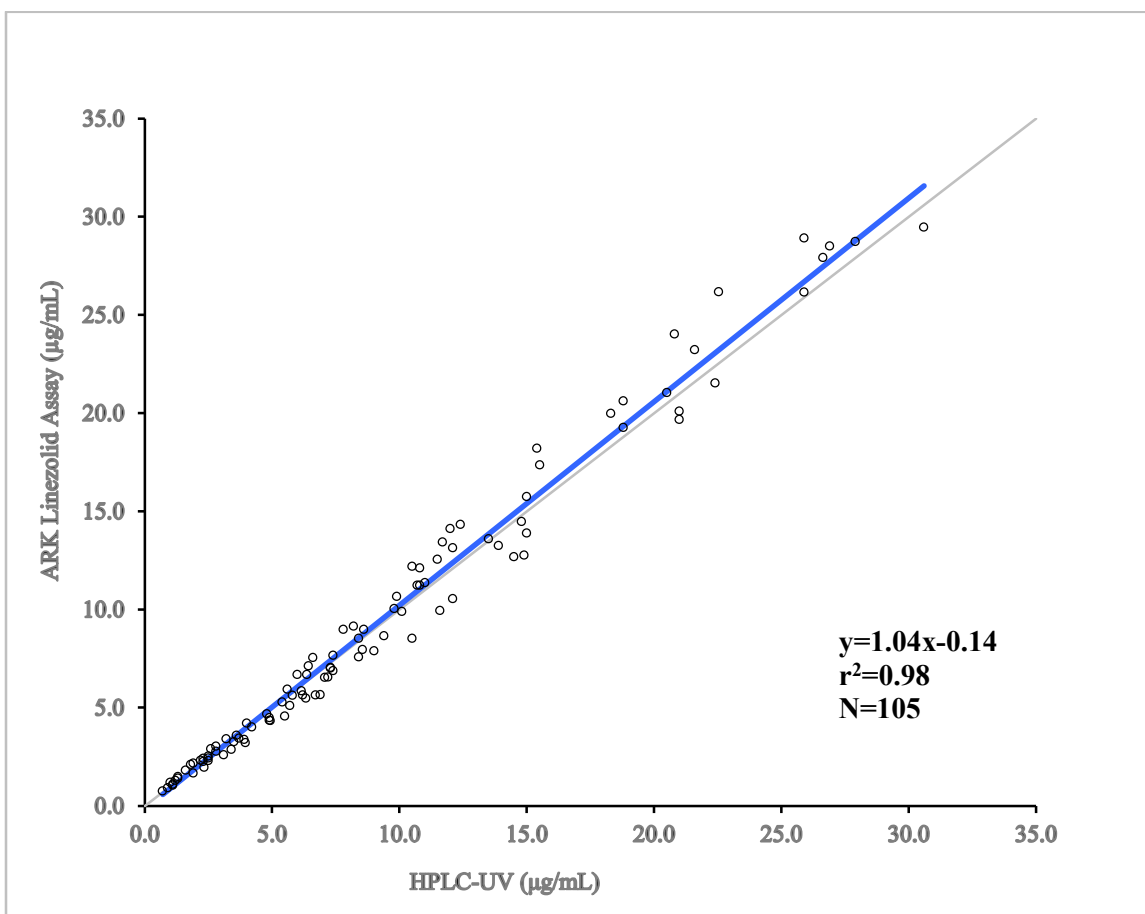
27,0	25,0	26,0	25,8	-0,7%
30,0	28,9	28,9	28,5	-1,4%

---

### Comparação dos métodos

Os estudos de comparação de métodos foram realizados utilizando a diretriz CLSI EP09-A3 como referência. Os resultados do Ensaio de linezolid de ARK foram comparados com os resultados obtidos por cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à espectroscopia ultravioleta (HPLC-UV). Foi realizada uma análise de regressão de Passing-Bablok em 105 amostras de soro com concentrações de linezolid determinadas por HPLC-UV que variaram de 0,7 µg/mL a 30,6 µg/mL. As estatísticas da regressão de Passing-Bablok<sup>16</sup> (com limites de confiança de 95 %) são apresentadas a seguir.

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 no EP05-A3 do CLSI. Foram utilizados no estudo controles de três níveis e três amostras de linezolid 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. Critério de aceitação:  $\leq 10\%$  do CV total.

Amostr a	N	Média (µg/mL)	Repetibilidade intra-execução		Reprodutibilid e		entre dias Total	
			DP	CV (%)	DP	CV (%)	DP	CV (%)
<b>Controlo de linezolid ARK</b>								
LOW (BAIXO)	160	2,0	0,08	3,9	0,03	1,7	0,08	4,2
MID (MÉDIO )	160	10,4	0,41	4,0	0,19	1,9	0,45	4,3

HIGH (ALTO)	160	20,2	0,84	4,2	0,41	2,0	0,93	4,6
<b>Soro humano</b>								
LOW (BAIXO)	160	1,9	0,08	4,1	0,04	2,2	0,09	4,6
MID (MÉDIO)	160	10,6	0,39	3,7	0,15	1,4	0,43	4,0
HIGH (ALTO)	160	20,7	1,03	5,0	0,50	2,4	1,14	5,5

### Substâncias Interferentes

Realizaram-se estudos de interferência usando o EP7-A3 do CLSI como orientação. Avaliaram-se concentrações clinicamente altas das seguintes substâncias potencialmente interferentes em soros com níveis conhecidos de linezolid (2,0 µg/mL e 10,0 µg/mL). Cada amostra foi analisada com o Ensaio de linezolid da ARK em conjunto com um controlo de linezolid em soro. As medições de linezolid resultaram num erro ≤ 10% na presença de substâncias interferentes aos níveis testados.

Substância interferente	Concentração do interferente	Percentagem de recuperação (%)	
		2,0 µg/mL de linezolid	10,0 µg/mL de linezolid
Albumina	12 g/dL	99,8	99,4
Bilirrubina (conjugada)	72 mg/dL	97,9	95,1
Bilirrubina (não conjugada)	72 mg/dL	98,5	98,3
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*

O linezolid é metabolizado no fígado por oxidação do anel de morfolina, sem envolvimento do sistema do citocromo P450. A depuração do linezolid

varia com a idade e o género; é mais rápida nas crianças (o que explica a semi-vida mais curta) e parece ser 20% mais baixa nas mulheres do que nos homens.

O linezolid circula no plasma principalmente como fármaco principal. O linezolid e os dois principais metabolitos inactivos representam a maior parte da disposição do linezolid, sendo a excreção urinária a principal via de eliminação. O PNU-142586 representa aproximadamente 26% da AUC média da radioatividade plasmática em estado de equilíbrio. O metabolito secundário PNU-142300 representa aproximadamente 7% da AUC média da radioatividade em estado de equilíbrio.<sup>17</sup>

### **Metabolito**

A reatividade cruzada do metabolito do linezolid PNU-142586 (100,0 µg/mL) e do metabolito do linezolid PNU-142300 (100,0 µg/mL) no Ensaio de linezolid ARK não foi clinicamente significativa (≤ 0,2% de reatividade cruzada). Linezolid (2,0 µg/mL ou 10,0 µg/mL em soro humano) foi testado na presença do metabolitos em concentrações superiores às previstas do metabolitos.

Metabolito (concentração testada)	Linezolid medido na presença de metabolito (µg/mL)		
	Sem linezolid presente	2,0 µg/mL de linezolid	10,0 µg/mL de linezolid
<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**

Os compostos listados abaixo não interferiram no Ensaio de linezolid ARK quando testados na presença de linezolid (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 linezolid em amostras contendo interferentes foram comparadas ao nível de linezolid em um controlo de soro normal.

Composto	Conc. testada (µg/ml)	Composto	Conc. testada (µg/ml)
Acetaminofeno	200	Meticilina	250
Acetazolamida	100	Metronidazol	200
Ácido acetilsalicílico	1000	Naproxeno	600
Amicacina	100	Neomicina	1000
Amitriptilina	20	Niacina	100
Amoxapina	10	Nitrazepam	20
Anfotericina B	100	Nortriptilina	20

Composto	Conc. testada (µg/ml)	Composto	Conc. testada (µg/ml)
Ampicilina	100	Olanzapina	10
Apixabano	10	Oxcarbapazepina	100
Ácido ascórbico	100	Paroxetina	10
Baclofeno	100	Penicilina V	100
Bupropion	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	Rifampina	100
Ethotoin	100	Risperidona	10
Etosuximida	250	Rivaroxabano	10
Felbamato	250	Sertralina	100
Fluoxetina	10	Espectinomicina	100
Furosemida	100	Estiripentol	100
Gentamicina	100	Sulfametoxazol	400
Haloperidol	10	Teofilina	200
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* [Oito anos (2002 - 2009) do programa do linezolid (Zybox Annual Appraisal of Potency and Spectrum; ZAAPS) nos países europeus]. *Journal of Chemotherapy* **23**:71–76 [Revista de Quimioterapia].
2. Informações de prescrição. 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* [Atividade In Vitro da Linezolid contra os Principais Organismos Gram-Positivos Isolados nos Estados Unidos]: *Results of the LEADER 2004 Surveillance Program*

- [Resultados do programa de vigilância LEADER 2004]. *Antimicrob Agents Chemother* **49**:5024-5032 [Agentes Antimicrobianos e Quimioterapia].
5. Rodriguez, J.C. et al. 2002. *In vitro activity of moxifloxacin, levofloxacin, gatifloxacin and linezolid against Mycobacterium tuberculosis* [Atividade in vitro da moxifloxacina, levofloxacina, gatifloxacina e linezolid contra Mycobacterium tuberculosis]. *Int J Antimicrob Agents* **20**:464–467 [Revista Internacional de Agentes Antimicrobianos].
  6. Rayner, C.R. et al. 2003. *Clinical pharmacodynamics of linezolid in seriously ill patients treated in a compassionate use programme* [Farmacodinâmica clínica da linezolid em doentes graves tratados num programa de uso compassivo]. *Clin Pharmacokinet* **42**:1411–1423 [Farmacocinética Clínica].
  7. Pea, F. et al. 2010. *Therapeutic drug monitoring of linezolid: a retrospective monocentric analysis* [Monitorização terapêutica do linezolid: uma análise monocêntrica retrospectiva]. *Antimicrob Agents Chemother* **54**:4605-4610 [Agentes Antimicrobianos e Quimioterapia].
  8. Cattaneo, D. et al. 2016. *Therapeutic drug management of linezolid: a missed opportunity for clinicians?* [Gestão terapêutica do linezolid: uma oportunidade perdida para os médicos?] *Int J Antimicrob Agents* **48**:728–731 [Revista Internacional de Agentes Antimicrobianos].
  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* [Análise dos efeitos trombocitopénicos e da farmacocinética populacional do linezolid: uma estratégia de dosagem de acordo com o objetivo da concentração mínima e a função renal em doentes adultos]. *Int J Antimicrob Agents* **44**:242–247 [Revista Internacional de Agentes Antimicrobianos].
  10. Pea, F. et al. 2012. *Therapeutic drug monitoring may improve safety outcomes of long-term treatment with linezolid in adult patients* [A monitorização terapêutica do medicamento pode melhorar os resultados de segurança do tratamento a longo prazo com linezolid em doentes adultos]. *J Antimicrob Chemother* **67**:2034–2042 [Revista de Quimioterapia Antimicrobiana].
  11. Cattaneo, D. et al. 2013. *Linezolid plasma concentrations and occurrence of drug-related haematological toxicity in patients with Gram-positive infections* [Concentrações plasmáticas de linezolid e ocorrência de toxicidade hematológica relacionada com o medicamento em doentes com infecções Gram-positivas]. *Int J Antimicrob Agents* **41**:586–589 [Revista Internacional de Agentes Antimicrobianos].
  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* [As concentrações mínimas de linezolid estão correlacionadas com acontecimentos adversos relacionados com a toxicidade mitocondrial no tratamento da tuberculose crónica

- extensivamente resistente aos medicamentos]. *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* [Variabilidade das concentrações de linezolid após a dosagem padrão em doentes críticos: um estudo observacional prospetivo]. *Crit Care* **18**:R148.
  14. Pea, F. et al. 2014. *Linezolid underexposure in a hypothyroid patient on levothyroxine replacement therapy: a case report* [Subexposição ao linezolid em um paciente hipotireoidiano em terapia de reposição com levotiroxina: um relato de caso]. *Ther Drug Monit* **36**:687–689 [Monitorização Terapêutica de Medicamentos].
  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* [Uma experiência de 10 anos de monitorização terapêutica de medicamentos (TDM) do linezolid numa população hospitalar de doentes que recebem doses convencionais]: *Is there Enough Evidence for Suggesting TDM in the Majority of Patients?* [Existem provas suficientes para sugerir o TDM na maioria dos doentes?] *Basic Clin Pharmacol Toxicol* **121**:303–308 [Farmacologia e Toxicologia Básica e Clínica].
  16. Bablok, W. et al. 1988. *A general regression procedure for method transformation* [Um procedimento geral de regressão para a transformação de métodos]. *Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry* [Aplicação de procedimentos de regressão linear para estudos de comparação de métodos em química clínica]. Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* **26**:783 – 790 [Revista de Química Clínica e Bioquímica Clínica].

## 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.

**M** **ARK Diagnostics, Inc.**  
**Fremont, CA 94538 USA**

Revisto em October 2025  
1600-0675-00PT Rev 05