

## ARK™ Linezolid Assay

Lea atentamente el presente folleto ilustrativo de ARK Diagnostics, Inc. antes de usar el Ensayo de linezolid de ARK. Aténgase a las instrucciones que figuran en este folleto. No se garantizará la fiabilidad de los resultados del ensayo en caso de que no se observen las instrucciones de este folleto ilustrativo. El sistema de prueba del Ensayo de linezolid de ARK incluye kits de prueba para el Ensayo de linezolid de ARK, el Calibrador de linezolid de ARK y el Control de linezolid de ARK (suministrados por separado).

### Atención al cliente












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



Emergo Europe  
 Prinsessegracht 20  
 2514 AP La Haya  
 Países Bajos

### Leyenda de los símbolos empleados

|   |   |  |                        |
|---|---|--|------------------------|
|  | Código del lote                                   | <br>AAAA-MM-DD  | Fecha de caducidad     |
|  | Nº de catálogo                                    |   | Fabricante             |
|  | Representante autorizado                          |   | Distintivo CE          |
|  | Dispositivo médico de diagnóstico <i>in vitro</i> |   | Límite de temperatura  |
|  | Consultar las instrucciones para el uso           | <br> | Reactivo 1/ Reactivo 2 |
| <b>Rx Only</b>  | Para uso exclusivo bajo prescripción médica       |  |                        |

## 1 Nombre

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

## 2 Uso previsto

El Ensayo de linezolid de ARK es un inmunoensayo enzimático homogéneo concebido para la determinación cuantitativa del linezolid en suero humano empleando analizadores químico-clínicos automatizados. Los resultados obtenidos se emplean para la monitorización de los niveles de linezolid con el fin de optimizar la terapia administrada.

## 3 Resumen y explicación de la prueba

Linezolid (ZYVOX<sup>®</sup>, Pfizer, Inc.) N-([(5S)-3-[3-fluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]metil)acetamida le pertenece al grupo de las oxazolidinonas y presenta acción predominantemente bacteriostática en caso de infecciones graves provocadas por bacterias<sup>1</sup> gram+ resistentes a la metilicina y a la vancomicina.

ZYVOX está indicado en adultos y en niños para el tratamiento de las siguientes infecciones causadas por bacterias gram+ sensibles: neumonía hospitalaria; neumonía adquirida en la comunidad; infecciones complicadas de la piel o de algún componente de la estructura cutánea, incluyendo las infecciones del pie diabético (sin osteomielitis concomitante); infecciones sin complicaciones de la piel o de algún componente de la estructura cutánea; infecciones provocadas por *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina.<sup>2</sup>

## 4 Principios del procedimiento

El Ensayo de linezolid de ARK es un inmunoensayo homogéneo basado en la competición entre el fármaco presente en la muestra y el linezolid marcado con la enzima glucosa-6 fosfato deshidrogenasa (G6PDH) a la hora de unirse al reactivo con anticuerpo. Cuando el último se une al anticuerpo, la actividad enzimática disminuye. En presencia de fármaco de la muestra la actividad enzimática aumenta y está directamente relacionada con la concentración del fármaco. La enzima activa convierte la coenzima nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) en NADH cuyo nivel se mide mediante espectrofotometría al estar en relación con la variación de absorbancia. La G6PDH sérica endógena no interfiere en los resultados porque la coenzima NAD funciona sólo con la enzima bacteriana usada en el ensayo.

## 5 Reactivos

| REF          | Descripción del producto   | Cantidad/Volumen |
|--------------|--|------------------|
| 5034-0001-00 | <b>Ensayo de linezolid ARK</b><br><b>Reactivo R1 – Anticuerpo/Sustrato</b><br>Anticuerpos policlonales de conejo contra el linezolid, glucosa-6-fosfato, dinucleótido de nicotinamida y adenina, albumina de suero bovino, azida de sodio y estabilizantes | 1 X 28 ml        |
|              | <b>Reactivo R2 – Enzima</b><br>Linezolid marcado con glucosa-6 fosfato deshidrogenasa (rG6PDH), tampón, albumina de suero bovino, azida de sodio y estabilizantes  | 1 X 14 ml        |

### Manipulación y almacenamiento de reactivo

Los reactivos del Ensayo de linezolid ARK se suministran en forma líquida, listos para el uso y pueden ser usados justo después de sacarlos del frigorífico. Cuando no se están usando, los reactivos se deben almacenar a una temperatura entre 2°C y 8°C (36-46°F) de pie y con el tapón de rosca bien cerrado. Si se han almacenado correctamente a las condiciones indicadas, los reactivos son estables hasta la fecha de caducidad impresa en la etiqueta. No congelar los reactivos. Evitar la exposición prolongada a temperaturas superiores a los 32°C (90°F). **Un almacenamiento incorrecto de los reactivos puede comprometer el resultado del ensayo.** En base a los datos disponibles, los reactivos han resultado estables hasta un máximo de 60 días estando cargados en el instrumento.

Los productos ARK para el linezolid contienen  $\leq 0,09\%$  de azida de sodio. Como medida de precaución, se debería enjuagar la tubería afectada y la instrumentación con agua abundante para prevenir la posible acumulación de azidas metálicas explosivas. No se requieren precauciones especiales a la hora de manejar los demás componentes del ensayo.

## 6 Advertencias y precauciones

- Para uso diagnóstico *in vitro*. Para uso exclusivo bajo prescripción médica.
- Los reactivos R1 y R2 se suministran juntos en un kit y no se deberían intercambiar con reactivos que lleven otro número de lote.
- Los reactivos contienen  $\leq 0,09\%$  de azida de sodio.
- Los valores de este ensayo deberían ser usados exclusivamente en relación con la información arrojada por las evaluaciones clínicas y otros procedimientos diagnósticos.

## 7 Recogida de muestras y preparación para el análisis

- Se necesita suero. Tomar una muestra en estado estable (dosis mínima antes de la administración) para garantizar una correcta monitorización terapéutica del linezolid. Anotar el tiempo transcurrido del momento de recogida de la sangre desde la última administración.
- Recoger la sangre con tubos adecuados para el uso de la monitorización terapéutica del fármaco (TDM).
- No provocar la formación de espuma y evitar los congelamientos y descongelamientos reiterados con el fin de conservar la integridad de la muestra desde el momento de su recogida hasta el momento en el que se ejecuta el ensayo.
- La presencia de fibrina, de hematíes o de otra materia particulada puede alterar el resultado. Asegurarse de que la centrifugación sea correcta.
- Una vez eliminada la parte sólida, las muestras se pueden almacenar a 2 - 8°C durante una semana como máximo. Si va a transcurrir más de una semana antes de ejecutarse la prueba, congelar las muestras ( $\leq -20^{\circ}\text{C}$ ) durante un máximo de cuatro semanas. Se recomienda limitar el número de congelaciones y descongelaciones.
- **Manipular todas las muestras procedentes de pacientes como potencialmente infecciosas.**

## 8 Procedimiento

### Material suministrado

Ensayo de linezolid ARK – **REF** 5034-0001-00

### Material requerido (se suministra por separado)

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

Controles de calidad – Control de linezolid ARK – **REF** 5034-0003-00

### Instrumentación

Antes del uso, puede ser necesario transferir los reactivos **R1** y **R2** a recipientes específicos del analizador en cuestión. Evitar la contaminación cruzada de **R1** y **R2**.

### Secuencia del ensayo

Para ejecutar o calibrar el ensayo, véase el manual de uso y la hoja sinóptica de la instrumentación.

### Calibración

Ejecutar una calibración completa (de 6 puntos) usando los calibradores de linezolid ARK A, B, C, D, E, y F; probar los calibradores por duplicado. Verificar la curva de calibración con controles de calidad de al menos dos

niveles en conformidad con el plan de aseguramiento de calidad fijado en el laboratorio.

Recalibrar cada vez que se utilizan reactivos de un nuevo lote o siempre que lo indiquen los resultados del control de calidad (véase **Control de calidad** más abajo). Se necesitan resultados de control de calidad aceptables para validar una curva de calibración nueva. Si se utiliza un nuevo kit de reactivos con el mismo número de lote, validar el sistema mediante el análisis de los controles.

La curva de calibración guardada se ha revelado efectiva para al menos 14 días (en base a los datos disponibles).

### **Control de calidad (QC)**

Los laboratorios deben establecer procedimientos QC para el Ensayo de linezolid ARK. Todos los controles de calidad y las pruebas se deben ejecutar en cumplimiento de las normativas locales, regionales o nacionales y de los requisitos de acreditación. Asegurarse de que los resultados del control de calidad cumplan con los criterios de aceptación antes de anotar en el informe los resultados del paciente.

La buena práctica de laboratorio prevé que sean testados al menos dos niveles (puntos de decisión médica alto y bajo) del control de calidad todos los días, que se realice el ensayo de las muestras del paciente y que se efectúe cada vez una calibración. Monitorizar constantemente si los valores de control presentan alguna tendencia o desviación. Si se detecta alguna tendencia o desviación o si el control no recupera dentro del margen especificado, verificar todos los parámetros operativos siguiendo los procedimientos de calidad clínicos y de laboratorio. Para más información, contactar a nuestro servicio de atención al cliente.

### **Protocolo de dilución manual**

El rango de medición del Ensayo de linezolid de ARK va de 0,75 a 30,00 µg/ml. Las muestras que contenían linezolid en concentraciones más elevadas (> 30,00 µg / ml) se sometieron a ensayo por dilución de la muestra dentro del rango de medición. Diluir la muestra con calibrador cero (CAL A). Se recomienda un factor de dilución cuádruple. Multiplicar los resultados del ensayo por el factor de dilución.

Factor de dilución manual =  $\frac{(\text{vol. de la muestra} + \text{volumen del CAL A})}{\text{Volumen de la muestra}}$

## 9 Resultados

La unidad para expresar los resultados es  $\mu\text{g/ml}$  o  $\mu\text{mol/l}$ . Para convertir los resultados de  $\mu\text{g/ml}$  de linezolid a  $\mu\text{mol/l}$ , multiplique por 2,964 el valor en  $\mu\text{g/ml}$ . El valor de linezolid de este ensayo debería ser usado en relación con otras informaciones clínicas. Si el resultado es algún código de error, consultar el manual de instrucciones del instrumento para interpretarlo correctamente.

*Los valores de este ensayo deberían ser usados exclusivamente en relación con la información arrojada por las evaluaciones clínicas y otros procedimientos diagnósticos. Véase **Valores previstos**.*

## 10 Limitaciones del procedimiento

Este ensayo está concebido para ser usado con suero; véase también el Apartado **Recogida de muestras y preparación para el análisis**. En general se considera buena práctica usar siempre el mismo método (y la misma matriz) para cada paciente, debido al potencial de variabilidad entre método y método. Véase el Apartado **Valores previstos** más abajo.

## 11 Valores previstos

Linezolid ha sido el primer antibiótico del grupo de las 2-oxazolidonas en ser aceptado a nivel mundial para el tratamiento de infecciones graves provocadas por bacterias gram+ resistentes a la meticilina o a la vancomicina, y para el tratamiento de casos de tuberculosis farmacorresistente. Está documentado un valor de concentración inhibitoria mínima ( $\text{MIC}_{90}$ )  $\leq 2 \text{ mg/l}$  en aislados con *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *S. pneumoniae* y streptococcus negativos a la coagulasa.<sup>3</sup> Para la  $\text{MIC}_{90}$  con *M. tuberculosis* se documenta un valor de  $0,5 \text{ mg/l}$ .<sup>4</sup>

La eficacia del tratamiento ha sido relacionada con dos parámetros farmacocinéticos, es decir, la relación entre el área que se dibuja a lo largo de un día debajo de la curva de concentración plasmática y la concentración inhibitoria mínima ( $\text{AUC}_{24}/\text{MIC}$ ), y la proporción del tiempo durante la que la concentración de plasma se encuentra por encima de la concentración mínima inhibitoria ( $\%T > \text{MIC}$ ) para el organismo.<sup>5</sup> Puesto que la AUC y la concentración valle están muy relacionadas, se han usado medidas de concentración de linezolid anteriores al suministro ( $C_{\text{min}}$ ) para garantizar la eficacia terapéutica poniendo como objetivo una  $C_{\text{min}}$  superior a la MIC o a  $\text{MIC}_{90}$  conocida (típicamente  $2 \text{ mg/l}$ ), o poniendo como objetivo una concentración valle que cause una AUC 80-120 veces superior a MIC.<sup>6,7,8</sup>

Los efectos adversos asociados al tratamiento con linezolid limitan su uso, incluyendo la neuropatía periférica, la disfunción hepática y la supresión de la médula ósea que puede provocar anemia, trombocitopenia y pancitopenia. La frecuencia de estos efectos estaba relacionada tanto con la dosis como con la duración del tratamiento. En base a algunos estudios cabe pensar que es posible minimizar los efectos adversos ajustando las dosis para mantener la concentración valle del linezolid por debajo de 7 mg/l (referido a tratamientos  $\leq 14$  días de duración)<sup>9,10</sup>, o inferior a 2 mg/l para tratamientos más prolongados asociados a la tuberculosis.<sup>11</sup>

Ha sido observada una variabilidad significativa en la farmacocinética de algunos grupos de pacientes (deterioro del aclaramiento de creatinina, pacientes gravemente enfermos, recién nacidos, pacientes hemodializados y pacientes que asumen inductores de la P-glicoproteína como la levotiroxina).<sup>12,13</sup> Solo en el 50% de los pacientes hospitalizados a los que se les había administrado la dosis estándar de 600 mg dos veces al día alcanzaron una concentración incluida en el rango terapéutico de entre 2 - 7 mg/l<sup>14</sup>, destacando pues la importancia de TDM (gestión de la dosificación terapéutica) para el linezolid.

La monitorización de las concentraciones de linezolid no debe ser el único método para la gestión de la terapia farmacológica. Los valores de este ensayo deberían ser usados en relación con la información arrojada por las evaluaciones clínicas y otros procedimientos diagnósticos. Es tarea de los médicos monitorizar cuidadosamente los pacientes durante la terapia y en el ajuste de la dosis.

## 12

### Características de rendimiento específicas

Cada laboratorio es responsable de verificar el rendimiento usando los parámetros establecidos para sus analizadores. Las características de rendimiento que se indican a continuación fueron obtenidas con un analizador AU680 de Beckman Coulter.

#### Sensibilidad

##### Límite de cuantificación (LoQ)

Las características de rendimiento se determinaron en conformidad con CLSI EP17-A2 para el Ensayo de linezolid de ARK. El rendimiento de cada analizador puede variar.

| Criterio   | Linezolid ( $\mu\text{g/ml}$ ) |
|--|--------------------------------|
| Límite de blanco (LoB); N=60<br>$\mu\text{B} + 1,645 \text{ DE}$ , donde $\text{DE} = 0,002$                                 | 0,003                          |
| Límite de detección (LoD); N=60<br>$\text{LoB} + 1,652 \text{ DE}$ , donde $\text{DE} = 0,041$                               | 0,071                          |
| Límite de cuantificación (LoQ); N=40<br>$\text{LoQ} - 2 \text{ DE} > \text{LoD}$<br>Con recuperación y linealidad aceptables | 0,75                           |

El laboratorio en cuestión tiene la responsabilidad de determinar los criterios para el informe sobre las concentraciones de linezolid. A este efecto, esto es lo que sugiere CLSI EP17-A2:

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Resultado $\leq$ LoB<br>LoD" | anotar "no detectado; concentración <           |
| LoB < resultado < LoQ        | anotar "analito detectado; concentración < LoQ" |
| Resultado $\geq$ LoQ         | anotar el resultado medido                      |

#### Rango de medición

El rango de medición del Ensayo de linezolid de ARK va de 0,75 a 30,00  $\mu\text{g/ml}$ . Las muestras que contengan linezolid en concentraciones más elevadas (>30,00  $\mu\text{g/ml}$ ) pueden ser ensayadas diluyendo la muestra dentro del rango de medición para obtener un resultado cuantitativo útil, o bien, pueden ser recogidas en el informe como "detectadas por encima del rango de medición". Véase **Apartado 8 Procedimiento. Protocolo de dilución manual.**



## Recuperación

La recuperación analítica se calculó añadiendo linezolid concentrado a suero humano negativo al linezolid. Fue añadido un volumen determinado de un concentrado de linezolid en metanol a suero humano negativo al linezolid, representándose así las concentraciones del fármaco a través del rango del ensayo. Se ensayaron seis réplicas para cada muestra. Fue calculado el promedio de los resultados y comparado con la concentración teórica para calcular el valor porcentaje de la recuperación.

$$\% \text{ de recuperación} = \frac{100 \times \text{concentración media recuperada}}{\text{Concentración teórica}}$$

| Concentración teórica (µg/ml) | Concentración media recuperada (µg/ml) | Recuperación en porcentaje (%) |
|-------------------------------|--|--------------------------------|
| 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                           |

Porcentaje medio de recuperación: 100,9%

## Linealidad

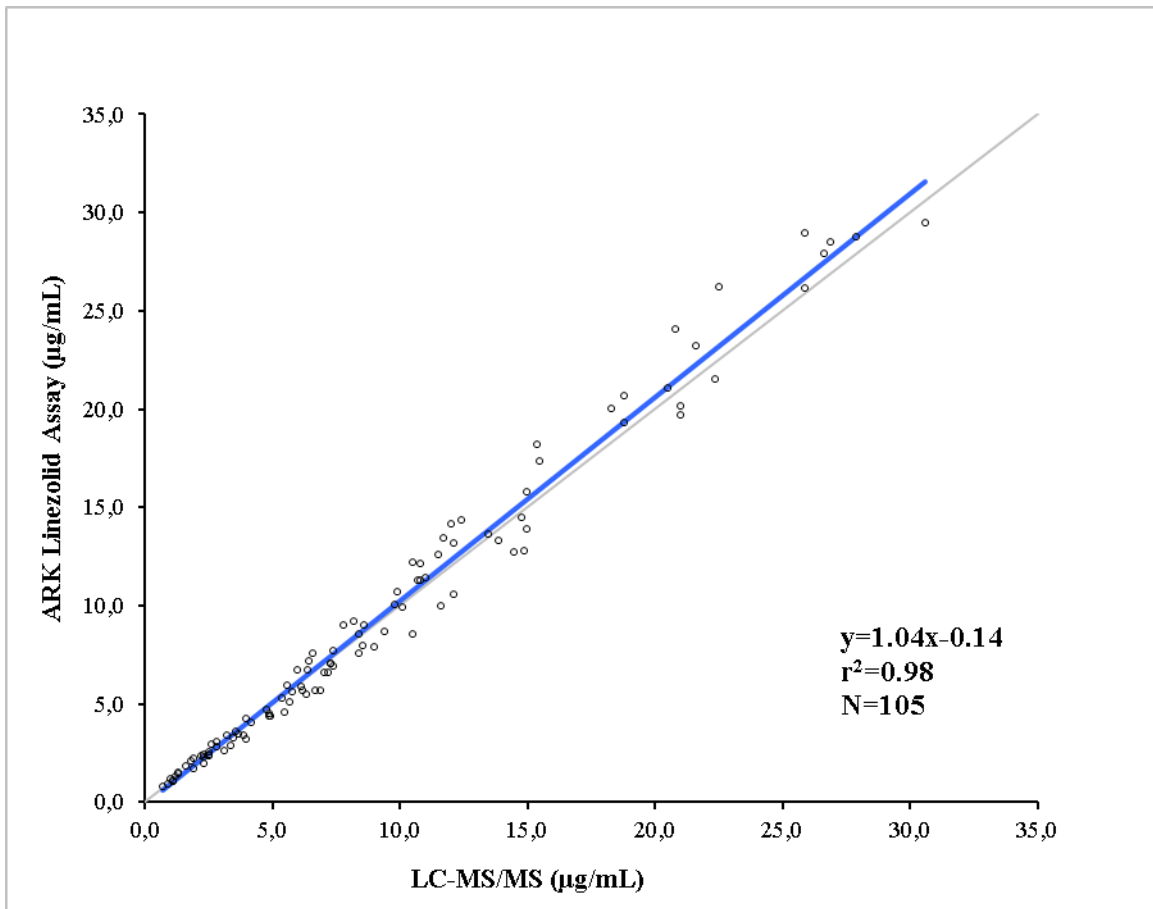
Los estudios de linealidad se realizaron como recomienda el EP6-A de CLSI. Fue preparada una muestra de linezolid en suero de 36,00 µg/ml y se hicieron diluciones proporcionales con suero humano negativo al linezolid. La linealidad a diluciones específicas fue considerada aceptable si la diferencia era del ±10% entre los valores de regresión previstos de primer y de segundo orden, o ± 0,20 µg/ml por debajo de 1,00 µg/ml. Se constató una relación lineal entre 0,75 y 30,0 µg/ml ( $y = 0,9571x + 0,1817$ ).

| Nominal (µg/ml) | Resultados medidos (µg/ml) | Resultados previstos (de primer orden) | Resultados previstos (de segundo orden) | Diferencia  |
|-----------------|----------------------------|--|---|-------------|
| 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%       |

## Comparación de métodos

Fueron realizados estudios de comparación de métodos empleando como guía el EP09-A3 de CLSI. Fueron comparados los resultados del Ensayo de linezolid de ARK con los resultados de LC-MS/MS. Se realizó un análisis de regresión de Passing-Bablok para 105 muestras de suero con concentraciones de linezolid conformes a LC-NS/MS que oscilaban entre 0,70 µg/ml y 30,6 µg/ml. Las estadísticas de la regresión de Pasing-Bablok<sup>15</sup> se muestran a continuación (con 95% de límites de confianza).

|   |       |                |
|---|-------|----------------|
| Pendiente                                     | 1,04  | (1,0 a 1,07)   |
| Intersección en y                             | -0,14 | (-0.38 a 0.02) |
| Coefficiente de correlación (r <sup>2</sup> ) | 0,98  | (0,97 a 0,99)  |
| Número de muestras                            | 105   |                |



## Precisión

La precisión fue determinada según el procedimiento descrito en el EP05-A3 de CLSI. En el estudio fueron utilizados controles de tres niveles y tres muestras de linezolid en suero humano agrupado. Cada nivel fue ensayado por cuadruplicado dos veces al día durante 20 días. Las series diarias distaban entre sí al menos dos horas. Fueron calculados los valores intraseriales, interdiarios, la DE total y el CV porcentual. Los resultados se muestran a continuación. Criterios de aceptación:  $\leq 10\%$  CV total.

| Muestra                            | N   | Promedio<br>( $\mu\text{g/ml}$ ) | Repetibilidad<br>intraserial |           | Interdiario |           | Reproducibilidad<br>total |        |
|------------------------------------|-----|----------------------------------|------------------------------|-----------|-------------|-----------|---------------------------|--------|
|                                    |     |                                  | DE                           | CV<br>(%) | DE          | CV<br>(%) | DE                        | CV (%) |
| <b>Control de linezolid de ARK</b> |     |                                  |                              |           |             |           |                           |        |
| BAJO                               | 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    |
| <b>Suero humano</b>                |     |                                  |                              |           |             |           |                           |        |
| BAJO                               | 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    |

## Sustancias interferentes

Fueron realizados estudios de interferencias empleando como guía el EP7-A2 de CLSI. Fueron evaluadas concentraciones clínicamente altas de las siguientes sustancias potencialmente interferentes en sueros con niveles conocidos de linezolid (2,0 y 10,0 µg/ml). Fue ensayada cada muestra usando el Ensayo del linezolid de ARK junto con un control sérico de linezolid. El resultado de la medición del linezolid arrojó un error ≤10% en presencia de sustancias interferentes a los niveles testados.

| Sustancia interferente     | Concentración interferente | Porcentaje de recuperación (%) |                      |
|----------------------------|----------------------------|--------------------------------|----------------------|
|                            |                            | 2,0 µg/ml Linezolid            | 10,0 µg/ml Linezolid |
| Albumina                   | 12 g/dl                    | 99,8                           | 99,4                 |
| Bilirrubina (conjugada)    | 72 mg/dl                   | 97,9                           | 95,1                 |
| Bilirrubina (no 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 reumatoide          | 1080 UI/ml                 | 100,2                          | 105,6                |
| Triglicéridos              | 1670 mg/dl                 | 101,7                          | 102,7                |
| Ácido úrico                | 30 mg/dl                   | 95,6                           | 97,5                 |

## Especificidad

### *Metabolismo*

El linezolid es metabolizado en el hígado mediante oxidación del anillo morfolínico, sin participación del sistema del citocromo P450. El aclaramiento del linezolid varía con la edad y el género, siendo más rápido en niños (con una semivida más breve), y parece ser un 20% inferior en mujeres que en varones.

El linezolid circula en el plasma principalmente en forma de fármaco sin metabolizar. El linezolid junto con los dos metabolitos principales inactivos constituye la porción mayor de la distribución del linezolid, mientras la excreción urinaria representa la vía de eliminación primaria. PNU-142586 constituye aproximadamente el 26% de la radioactividad media de AUC en el plasma (estado estable). El metabolito secundario PNU-142300

constituye aproximadamente el 7% de la radioactividad media de la AUC en estado estable.<sup>16</sup>

### **Metabolito**

La reactividad cruzada del metabolito PNU-142586 del linezolid (100,0 µg/ml) y del metabolito del linezolid PNU-142300 (100,0 µg/ml) en el Ensayo de linezolid de ARK no fue clínicamente significativo (reactividad cruzada ≤ 0,2%). El linezolid (2,0 µg/ml o 10,0 µg/ml en suero humano) fue testado en presencia de los metabolitos a concentraciones superiores a las previstas en condiciones normales.

| Metabolito<br>(concentración<br>testada) | Linezolid medido en presencia de metabolito (µg/ml) |                           |                           |
|--|---|---------------------------|---------------------------|
|  | Sin presencia de<br>linezolid                       | 2,0 µg/ml de<br>linezolid | 1,0 µg/ml de<br>linezolid |
| <b>PNU-142586<br/>(100 µg/ml)</b>        | 0,0 µg/ml   | 1,9 µg/ml                 | 10,0 µg/ml                |
| <b>PNU-142300<br/>(100 µg/ml)</b>        | 0,0 µg/ml   | 2,0 µg/ml                 | 10,4 µg/ml                |

### **Reactividad cruzada**

En el Ensayo de linezolid de ARK los compuestos relacionados a continuación no interfirieron en presencia de linezolid (2,0 µg/ml y 10,0 µg/ml). Los niveles testados eran idénticos o superiores a las concentraciones fisiológicas o farmacológicas máximas. La concentraciones de linezolid de las muestras que contenían el interferente fueron comparadas con la concentración de linezolid en un control de suero normal.

| Concentración del      | compuesto<br>probada<br>(µg/ml) | Concentración del | compuesto<br>probada<br>(µg/ml) |
|------------------------|---------------------------------|-------------------|---------------------------------|
| Acetaminofén           | 200                             | Meticilina        | 250                             |
| Acetazolamida          | 100                             | Metronidazol      | 200                             |
| Ácido acetilsalicílico | 1000                            | Naproxeno         | 600                             |
| Amikacina              | 100                             | Neomicina         | 1000                            |
| Amitriptilina          | 20                              | Niacina           | 100                             |
| Amoxapina              | 10                              | Nitrazepam        | 20                              |
| Anfotericina B         | 100                             | Nortriptilina     | 20                              |
| Ampicilina             | 100                             | Olanzapina        | 10                              |
| Apixaban               | 10                              | Oxcarbapentina    | 100                             |
| Ácido ascórbico        | 100                             | Paroxetina        | 10                              |
| Baclofeno              | 100                             | Penicilina V      | 100                             |
| Bupropión              | 10                              | Perfenazina       | 100                             |
| Cafeína                | 100                             | Fenobarbital      | 200                             |
| Cloranfenicol          | 250                             | Fenitoína         | 200                             |

| Concentración del | compuesto probada (µg/ml) | Concentración del | compuesto probada (µg/ml) |
|-------------------|---------------------------|-------------------|---------------------------|
| Diazepam          | 20                        | Pregabalina       | 10                        |
| Digoxina          | 10                        | Procainamida      | 100                       |
| Doxepina          | 10                        | Proclorperazina   | 10                        |
| Edoxaban          | 10                        | Ranitidina        | 100                       |
| Eritromicina      | 200                       | Rifampicina       | 100                       |
| Etotoína          | 100                       | Risperidona       | 10                        |
| Etosuximida       | 250                       | Rivaroxaban       | 10                        |
| Felbamato         | 250                       | Sertralina        | 100                       |
| Fluoxetina        | 10                        | Espectinomicina   | 100                       |
| Furosemida        | 100                       | Stiripentol       | 100                       |
| Gentamicina       | 100                       | Sulfametoxazol    | 400                       |
| Haloperidol       | 10                        | Teofilina         | 200                       |
| Ibuprofeno        | 500                       | Tioridazina       | 10                        |
| Kanamicina A      | 200                       | Tobramicina       | 100                       |
| Lamotrigina       | 200                       | Trimetoprima      | 100                       |
| Lidocaína         | 100                       | Ácido valproico   | 600                       |
| Lincomicina       | 1000                      | Vancomicina       | 100                       |
| Meropenem         | 100                       | Vigabatrina       | 150                       |
| Mesoridazina      | 10                        | Voriconazol       | 100                       |

### 13 Bibliografía

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. Información de prescripción. 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 registradas

**ARK**<sup>™</sup> es una marca registrada de ARK Diagnostics, Inc.

Donde aparezcan otros nombres de producto, estos también podrían ser marcas registradas.



**ARK Diagnostics, Inc.**  
**Fremont, CA 94538 EE. UU.**

Impreso en EE.UU.  
Revisado en abril del 2018  
1600-0675-00ES Rev 01