



Paclitaxel (MyPaclitaxel™) Assay

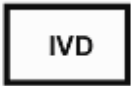
Este folheto informativo deve ser lido atentamente antes da utilização do produto. As instruções do folheto informativo devem ser seguidas em conformidade. Não é possível garantir a fiabilidade dos resultados do teste caso as instruções do folheto informativo incluído na embalagem não sejam cumpridas.

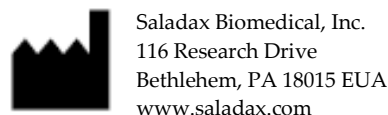
Apoio ao cliente:

Telefone: +1-610-419-6731

Fax: +1-484-547-0590

Significado dos símbolos utilizados

	Dispositivo de diagnóstico <i>in vitro</i>		Consultar as Instruções de utilização
	Código do lote (Lote)		Limitação de temperatura
	Número de catálogo		Prazo de validade
	Aviso: Consultar os documentos anexos		Representante autorizado na Comunidade Europeia
	Reagente 1		Fabricante
	Reagente 2		Calibrador A



Utilização prevista

O Saladax Paclitaxel (MyPaclitaxel) Assay é um dispositivo médico de diagnóstico *in vitro* destinado à determinação quantitativa de paclitaxel em plasma humano utilizando analisadores de química clínica automatizados, como ajuda na gestão de pacientes que recebem terapêutica à base de paclitaxel.

Resumo e explicação do teste

O paclitaxel (Taxol®, Abraxane®) é um agente antineoplásico muito comum da família taxoide, com uma ampla utilização em diversos tumores sólidos, tais como cancro dos ovários, cancro da mama, cancro do pulmão de células não pequenas e Sarcoma de Kaposi associado à SIDA^{1, 2}. Paclitaxel não é apenas utilizado para doenças avançadas, mas também no tratamento adjuvante do cancro da mama³ e na fase inicial do cancro dos ovários⁴. Tal como a maiorias dos agentes citotóxicos, o paclitaxel possui uma janela terapêutica reduzida e a variabilidade interindividual da farmacocinética (PK) é o elemento que mais contribui para uma toxicidade imprevisível.

O paclitaxel é tipicamente administrado entre 135 e 175 mg/m² IV ao longo de 3 horas, a cada 3 semanas². No entanto, esta dosagem na área de superfície do corpo (BSA) está associada a uma variabilidade da exposição sistémica do paclitaxel até 10 vezes mais alta⁵⁻⁹. Foi demonstrado que polimorfismos genéticos⁹⁻¹² e diversas outras covariáveis (sexo, área de superfície do corpo e idade)^{13, 14} afetam a capacidade de eliminação de paclitaxel. A variabilidade interpaciente na exposição pode ser reduzida utilizando dados farmacocinéticos individuais do paciente para orientar a dosagem. Foram efetuados diversos estudos similares utilizando um ajuste da dosagem. O primeiro envolveu crianças com leucemia refratária aguda¹⁵. Doze horas depois do início de uma infusão de 24 horas, as doses de um braço foram ajustadas para chegar a uma AUC-alvo de 2,9 mg•h/l. Com o ajuste, as AUC resultantes encontraram-se entre 75% e 125% do objetivo, enquanto nenhuma dose no braço não ajustado se encontrou no intervalo-alvo ($p=0,021$). Noutro estudo, foram realizados ajustes nas doses de paclitaxel após a administração do primeiro ciclo de paclitaxel (175 mg/m² ao longo de 3 horas) para pacientes com CPCNP avançado, a fim de manter uma concentração de paclitaxel no plasma de 0,10 µmol/l durante mais de 15 horas¹⁶. Os pacientes que requerem um ajuste para atingir o objetivo da duração de exposição diminuíram de 36% para 11% ao longo de 6 cursos. O recém-concluído estudo de monitorização da terapêutica medicamentosa do paclitaxel (CEPAC-TDM) pela Central European Society for Anticancer Research

(CESAR) aleatorizou 304 pacientes com CPCNP avançado administrados com paclitaxel/carboplatina para uma dose padrão (Braço A) ou uma dose de orientação farmacocinética (Braço B) para a qual as doses de paclitaxel subsequentes eram ajustadas para um $T_{C>0,05}$ de 26 a 31 horas com base no $T_{C>0,05}$ no ciclo anterior. A proporção de pacientes com exposição supraterapêutica a paclitaxel foi reduzida de 41% no ciclo 1 para 2% no ciclo 6¹⁷. Estes estudos demonstram que a gestão da dosagem terapêutica (TDM) de paclitaxel com ajustes individuais da dosagem é possível e poderá proporcionar melhores resultados para pacientes que façam quimioterapia com paclitaxel.

Existem cada vez mais provas da relação entre concentrações de paclitaxel no plasma, a toxicidade associada aos medicamentos e o resultado clínico^{14, 17-20}. A maior toxicidade observada durante o tratamento com paclitaxel é a supressão de medula óssea (neutropenia, anemia, trombocitopenia), seguida por fenómenos de doses cumulativas tais como a neurotoxicidade, com neuropatia periférica frequente.

O parâmetro farmacocinético que emergiu como o elemento de previsão mais relevante de toxicidade hematológica, neuropatia e também do resultado clínico em alguns estudos, é o tempo acima de uma concentração de paclitaxel no plasma de 0,05 $\mu\text{mol/l}$ (menos frequentemente 0,10 $\mu\text{mol/L}$ ¹⁸), ou $T_{C>0,05}$. O efeito adverso mais frequente foi a neutropenia^{7, 9, 12, 14, 19, 21, 22}. Um grande conjunto de dados de um ensaio farmacológico multicêntrico em 135 pacientes com cancro dos ovários a receber um tratamento com paclitaxel/carboplatina foi publicado por Joerger *et al.* em 2007¹⁴. A $T_{C>0,05}$ de paclitaxel foi significativamente superior em pacientes com neutropenia grave em comparação com aqueles sem neutropenia ou com neutropenia ligeira. Uma $T_{C>0,05}$ de paclitaxel entre 24 e 30 horas foi o melhor elemento de discriminação entre neutropenia ligeira e grave. No que diz respeito à neuropatia, Mielke *et al.* demonstraram um risco significativo de neuropatia periférica com $T_{C>0,05}$ de paclitaxel $> 10,6$ horas ($p=0,023$)²³. No estudo CEPAC-TDM aleatorizado de maiores dimensões mencionado acima, a dosagem orientada por farmacocinética resultou numa redução clinicamente relevante da neuropatia relativamente à dosagem normal (neuropatia de grau ≥ 2 14% vs. 27%, $p < 0,001$). As doses de paclitaxel com uma média mais reduzida (132 vs. 197 mg/m^2 , $p < 0,001$) não tiveram qualquer efeito negativo no resultado clínico na população geral do estudo - Braços A e B: taxa de resposta objetiva de 32% vs. 29% ($p=0,70$) e sobrevivência sem progressão de 5,2 vs. 4,7 meses (índice de perigo de 1,1, 95% de IC, 0,8-1,4, $p=0,54$)¹⁷.

O tempo de paclitaxel acima da concentração-limite esteve também associado ao resultado clínico, apesar de num grau mais reduzido. Huizing *et al.* avaliaram pacientes com CPCNP avançado e notaram que diferentes valores-limite estavam correlacionados com resultados diferentes. Os pacientes com uma $T_{C>0,10}$ de paclitaxel mais prolongada demonstraram uma maior média de sobrevivência quando comparados com pacientes com uma $T_{C>0,10}$ de paclitaxel mais reduzida (8,2 vs. 4,8 meses, $p=0,06$), e a $T_{C>0,05}$ de paclitaxel resultou num tempo decorrido até à progressão da doença (TTP) significativamente melhor (82,0 vs. 62,2 semanas, $p=0,05$)¹⁸. De modo similar, Joerger *et al.* mostraram que em pacientes com cancro dos ovários que recebam tratamentos de paclitaxel/carboplatina trissemanais, a $T_{C>0,05}$ resultou num melhor TTP (85,2 vs. 63,3 semanas; $p=0,05$)¹⁴.

Os objetivos da TDM de paclitaxel são identificar os pacientes que se encontram em risco de toxicidade. Estas informações podem ser utilizadas para 1) decidir se se deve administrar profilaticamente um fator de crescimento granulocítico (GCSF) para prevenir a neutropenia e/ou 2) *orientar* a administração de doses para uma exposição efetiva, permanecendo ao mesmo tempo abaixo das concentrações de plasma que conduzem à toxicidade.

Atualmente, a TDM orientada por farmacocinética para paclitaxel não é uma realidade clínica em parte devido à falta de métodos rápidos e financeiramente vantajosos para monitorizar concentrações de medicamentos anticancerígenos em plasma. A monitorização é possível através de métodos cromatográficos, tais como a cromatografia líquida com espectroscopia de massas (LC-MS), mas o custo por teste destas metodologias é elevado e requer um pré-tratamento alargado da amostra. Os passos de pré-tratamento da amostra (extração para solvente orgânico, secagem e ressuspensão em solvente aquoso) podem introduzir um erro significativo na medição final. Em comparação, o MyPaclitaxel Assay proporciona uma ferramenta conveniente, económica e rápida para ajudar os oncologistas na gestão de doses de paclitaxel.

Princípios do procedimento

O MyPaclitaxel Assay (patente dos EUA n.º 7,175,993) é um imunoensaio homogéneo de aglutinação de nanopartículas de dois reagentes utilizado para medir a concentração de paclitaxel em plasma humano. É baseado no princípio de avaliar as alterações na luz difusa ou absorvância aparente, que ocorrem quando as nanopartículas revestidas com anticorpos se agregam. Esta agregação é avaliada em comprimentos de onda entre 400 e 650 nm, utilizando analisadores de química clínica automatizados. Nesta tecnologia, a conjugação de

medicamentos multivalentes serve como elo de ligação a anticorpos seletivos em termos de paclitaxel que estão ligados de forma covalente à superfície das nanopartículas. Na ausência de paclitaxel livre, esta reação cria amplos agregados, resultando numa solução que difunde a luz incidente e leva a um aumento da absorção observada da solução. Quando uma amostra que contém paclitaxel é introduzida, a reação de aglutinação é parcialmente inibida. O anticorpo ligado ao fármaco na amostra já não está disponível para promover a agregação de nanopartículas, resultando numa menor difusão da luz incidente e numa redução da absorção observada da solução. Isto resulta numa curva de inibição com paclitaxel crescente: nenhum medicamento nesta amostra resulta na absorvância máxima e os níveis elevados de medicamento na amostra traduzem-se num valor mínimo de absorvância. A monitorização destas alterações na luz difusa ou absorvância em função dos níveis de medicamento resulta numa curva dependente da concentração^{24, 25}.

Reagentes

O MyPaclitaxel Assay ([REF] PTX-RGT) inclui:

1. **Tampão de reação** [R1] : contém indutores de aglutinação, proteína e tampão.
2. **Reagente de nanopartículas** [R2] : contém anticorpo monoclonal ligado a nanopartículas numa solução tamponada.

Materiais adicionais necessários, mas não fornecidos:

[REF] PTX-CAL – MyPaclitaxel Calibrator Kit

[REF] PTX-CON – MyPaclitaxel Control Kit

[REF] PTX-CON-C111 – MyPaclitaxel Control Kit para cobas® c111

Materiais fornecidos, mas não necessários:

[REF] GEN-DEC – MyCare Drug Exposure Calculator

Advertências e precauções

Apenas para utilização em diagnóstico in vitro.

Tenha as precauções normais necessárias para o manuseamento de todos os reagentes laboratoriais.

Todos os componentes do MyPaclitaxel Assai contêm menos de 0,1% de azida de sódio. Para obter a listagem específica, consulte a secção do reagente neste folheto informativo. Evite o contacto com a pele e as membranas mucosas. Lave as áreas afetadas com água abundante. Procure assistência médica de imediato se os reagentes forem ingeridos ou entrarem em contacto com os olhos. Aquando da eliminação destes reagentes, lave sempre com água abundante para prevenir a acumulação de azida.

Instruções de manuseamento e armazenamento

Armazene os reagentes, calibradores e controlos refrigerados a uma temperatura entre 2 e 8 °C (35 e 46 °F). Não congele.

Antes de utilizar, misture o Reagente de nanopartículas (R2) invertendo delicadamente o frasco do reagente R2 três a cinco vezes, evitando a formação de bolhas.

Indicações de estabilidade

Os reagentes permanecem estáveis até ao final do prazo de validade, quando armazenados e manuseados conforme indicado.

Recolha e manuseamento de amostras

As amostras de plasma (EDTA) podem ser utilizadas com o MyPaclitaxel Assay. Recolha, no mínimo, 2 mL de sangue para um tubo EDTA. Recolha a amostra de sangue através de venipuntura ou através de uma linha IV periférica. Recolha a amostra **24 ± 6 (18-30) horas após o início da infusão**. Os tempos de início da infusão e da amostragem real devem ser registados.

As amostras devem ser colocadas em gelo imediatamente após a recolha e processadas para plasma no prazo de 12 horas após a recolha. Efetue a colheita de plasma a partir da parte superior do tubo, evitando a camada celular (a contaminação de plasma com células sanguíneas pode interferir com o resultado) e transfira para um tubo secundário com tampa. Armazene as amostras a uma temperatura entre 2 e 8 °C para teste imediato (no prazo de 7 dias) ou congele (≤ -20 °C) para um armazenamento mais prolongado. Se as amostras forem expedidas para um laboratório de testes externo, estas poderão ser armazenadas a uma temperatura entre 2 e 8° C ou congeladas e expedidas em blocos de gelo para uma entrega num período de 7 dias.

Procedimento de teste

Consulte a Folha de aplicação específica do instrumento para obter as instruções e os parâmetros antes de efetuar o teste.

Procedimento de diluição de amostras

As amostras que contenham paclitaxel em concentrações superiores a 320 ng/ml podem ser diluídas a 1:2 para a obtenção de um intervalo de teste comunicável de até 960 ng/ml. As amostras fora do intervalo podem ser manualmente diluídas a 1:2 com Calibrador A de paclitaxel (**CAL A**); uma parte de amostra e duas partes de Calibrador A) antes de voltar a testar.

Calibração

O MyPaclitaxel Assay produz uma curva de calibração com um intervalo de 0 a 320 ng/ml utilizando o MyPaclitaxel Calibrator Kit. A concentração mínima detetável de paclitaxel no plasma para o MyPaclitaxel Assay é de 17 ng/ml.

Verifique a calibração testando os Controlos MyPaclitaxel.

Frequência de calibração

A calibração é recomendada:

- Após uma alteração do lote do calibrador ou reagente (kit),
- Após a realização de um grande processo de manutenção ou reparações no instrumento,
- Conforme solicitado pelos procedimentos de controlo de qualidade de cada laboratório.

Controlo de qualidade

O MyPaclitaxel Control Kit contém três níveis de controlos com concentrações de paclitaxel baixas, médias e elevadas.

Cada laboratório deve estabelecer os seus próprios intervalos de controlo e a frequência de controlo de qualidade. Segundo as boas práticas laboratoriais, devem ser testados, pelo menos, dois níveis de controlo em cada dia que sejam testadas amostras de pacientes e de cada vez que seja efetuada a calibração. Reavalie os objetivos e intervalos de controlo a seguir a uma alteração do lote de reagente (kit), calibrador ou controlo.

Resultados e valores esperados

O software do analisador calcula a equação de curva não linear mais adequada utilizada para gerar uma curva de calibração que atinja uma concentração de paclitaxel entre 0 e 320 ng/ml. As concentrações de medicamento nas amostras desconhecidas são calculadas a partir desta curva de calibração utilizando os valores de absorvância gerados para cada amostra.

Limitações do procedimento

Tal como com todas as determinações de analito, o MyPaclitaxel Assay deverá ser utilizado em conjunção com as informações disponíveis da avaliação clínica e outros procedimentos de diagnóstico.

As características de desempenho do MyPaclitaxel Assay não foram estabelecidas para fluidos corporais, para além de plasma humano que contenha EDTA.

Não foram observadas interferências significativas de amostras com as seguintes condições:

	Nível	
Fator reumatoide	500 UI/ml	
Efeito da matriz de proteínas totais	15,0 g/dl	150 g/l
Interferência ictérica	96 mg/dl	1642 µmol/l
Interferência lipémica	603 mg/dl	6,6 mmol/l
Hemolisado	1000 mg/dl	

O Paclitaxel não é estável em sangue total. A hemólise deve ser evitada.

Os metabolitos de Paclitaxel 6 α -hidroxi-paclitaxel e 3'*p*-hidroxi-paclitaxel possuem 3,4% e 3,0% de reatividade cruzada, respetivamente, no MyPaclitaxel Assay. Estes metabolitos são rapidamente decompostos pelo fígado e não irão aumentar até quantidades detetáveis no sangue, no momento de amostragem recomendado. As concentrações máximas de metabolitos no sangue humano são < 10% do paclitaxel total para 6 α -hidroxi-paclitaxel e < 5% para 3'*p*-hidroxi-paclitaxel, o que iria contribuir < 0,34% e < 0,15% para uma tendência positiva, respetivamente.

O Paclitaxel irá epimerizar sob condições alcalinas para a forma 7-*epi*-paclitaxel. As amostras de plasma do paciente não contêm epímero ao serem recolhidas, mas um armazenamento prolongado entre 2 e 8 °C (> 7 dias) ou à temperatura ambiente (> 6 horas) irão resultar na formação de epímero. É essencial que exista um manuseamento adequado das amostras dos pacientes para evitar desvios nos resultados.

À semelhança de qualquer teste que utiliza anticorpos de rato, existe a possibilidade de interferência por anticorpos antirrato humanos (HAMA) na amostra. As amostras que contenham este tipo de anticorpos podem potencialmente produzir resultados errôneos, inconsistentes com o perfil clínico do paciente. Em caso de suspeita de interferência de anticorpos antirrato humanos (HAMA), contacte os Serviços Técnicos da Saladax para receber assistência.

Valores esperados

Não foi estabelecida uma relação precisa entre as concentrações de paclitaxel no plasma e a eficácia antineoplásica. Vários relatórios demonstraram uma ampla variabilidade farmacocinética do medicamento e alguns relatórios na documentação sugerem que um tempo acima de um limiar de concentração de plasma de 0,05 µmol/l ($T_{C>0,05}$: 42,7 ng/ml) aumenta o risco de toxicidade. Na documentação, os valores da $T_{C>0,05}$ apresentados variam de 5 a 55 horas^{20, 22, 23}, e as concentrações de plasma acima de 0,05 µmol/l por períodos superiores a 30 horas têm sido associadas a um maior risco de toxicidade na forma de neutropenia de grau 3/4^{19, 20}. A $T_{C>0,05}$ pode ser calculada através de software comercial para a determinação de parâmetros farmacocinéticos ou com a Calculadora de exposição a medicamentos MyCare (GEN-DEC). As amostras de sangue para determinar a $T_{C>0,05}$ podem ser recolhidas utilizando estratégias de amostragem limitada existentes que envolvam 2 horas de recolha^{26, 27}. Contudo, Joerger *et al.* desenvolveram uma estratégia de amostragem limitada utilizando apenas uma recolha^{28, 29}. A partir de um conjunto de dados de 135 pacientes com tempos de recolha entre 18 e 30 horas¹⁴, as concentrações de plasma medidas encontraram-se abaixo de 320 ng/ml, com a maioria entre 40 e 80 ng/ml, e apenas 12% abaixo de 20 ng/ml.

As concentrações de paclitaxel de um medicamento não devem ser o único meio de gestão medicamentosa terapêutica. O teste deve ser utilizado em conjunção com as informações disponíveis das avaliações clínicas e outros procedimentos de diagnóstico. A condição médica atual e passada do paciente, a complexidade

do estado clínico, as diferenças individuais na sensibilidade de paclitaxel e os efeitos tóxicos de paclitaxel, a administração de outros medicamentos em concomitância e numerosos outros fatores podem resultar em diferentes concentrações ideais de paclitaxel no sangue para qualquer indivíduo. Cada paciente deve ser submetido a uma abrangente avaliação clínica antes da modificação do plano de tratamento e os clínicos devem monitorizar cuidadosamente os pacientes durante o início da terapia e os ajustes de dose. Tendo em conta a heterogeneidade do estado clínico do paciente, os médicos devem estabelecer um intervalo de gestão terapêutica desejado com base na sua própria experiência e nos requisitos clínicos do paciente. As concentrações de paclitaxel para pacientes individuais devem ser determinadas utilizando um método único e consistente, de forma a minimizar os efeitos contraditórios associados à reatividade cruzada e ao reconhecimento de metabolitos.

Características de desempenho específicas

Os dados de desempenho típicos do MyPaclitaxel Assay obtidos num Beckman (anteriormente Olympus) AU400™ ou Beckman Coulter AU480™ são indicados abaixo. Os resultados obtidos em laboratórios individuais podem diferir destes dados.

Precisão

A precisão foi determinada conforme indicado na Diretriz EP5-A2 do CLSI.

Os controlos baixo, médio e elevado de paclitaxel e 4 conjuntos de amostras de pacientes com concentrações de paclitaxel variáveis foram testados em duplicado duas vezes por dia, durante 20 dias, num local e utilizando 2 lotes de teste e dois analisadores. As médias foram determinadas e foram calculadas a % de CV e de DP quanto à repetibilidade e à precisão intralaboratorial.

De seguida, são apresentados resultados representativos de dois lotes de teste num local.

Tipo de amostra	Valor atribuído (ng/ml)	N	Média (ng/ml)	Repetibilidade		Precisão intralaboratorial	
				DP	CV	DP	CV
Controlos	60	320	61	2,0	3,3%	3,9	6,4%
	120	336	124	2,4	2,0%	4,8	3,9%
	200	336	202	3,1	1,5%	6,0	3,0%
Plasma humano	50	336	50	1,7	3,4%	5,0	9,9%
	100	336	98	2,0	2,0%	6,0	6,1%
	180	336	177	3,6	2,0%	8,3	4,7%
	280	336	278	4,1	1,5%	9,6	3,5%

Limite de quantificação (LoQ)

O LoQ foi determinado conforme indicado na Diretriz EP17-A do CLSI.

O LoQ de um ensaio é a concentração de analito mais reduzida que pode ser medida com exatidão e precisão aceitáveis. Para o MyPaclitaxel Assay, o LoQ foi definido como a concentração de paclitaxel mais reduzida na qual o erro analítico total foi $\leq 35\%$. O LoQ foi determinado como 24 ng/ml.

Limite de deteção (LoD)

O LoD foi determinado conforme indicado na Diretriz EP17-A do CLSI.

O LoD de um teste é a concentração de analito mais reduzida que pode ser detetada com uma determinada confiança, mas não necessariamente medida de forma quantificável. Para o MyPaclitaxel Assay, o LoD foi definido como a concentração de paclitaxel mais reduzida na qual 95% dos resultados excederam o limite de branco (LoB) do teste, onde o LoB do teste era o percentil 95 dos resultados gerados a partir da análise das amostras que não continham paclitaxel. O LoD foi determinado como 17 ng/ml.

Especificidade

Metabólitos de paclitaxel e compostos relacionados estruturalmente

Foram adicionadas concentrações indicadas de cada um dos seguintes metabólitos de paclitaxel ou compostos estruturalmente relacionados a 150 ng/ml de plasma enriquecido com paclitaxel e testadas com o MyPaclitaxel Assay. A reatividade cruzada no teste para cada composto é apresentada abaixo.

Composto	Reatividade cruzada	
7-epi-paclitaxel	100 ng/ml	200%
6 α -hidroxi-paclitaxel	500 ng/ml	3,4%
3' <i>p</i> -hidroxi-paclitaxel	500 ng/ml	3,0%
Bacatina III	10 000 ng/ml	< 0,1%
10-diacetilo-paclitaxel	100 ng/ml	113%
10-diacetilo-bacatina	10 000 ng/ml	1,2%

Medicamentos comuns administrados em concomitância

Salvo indicação em contrário, 100 000 ng/ml de cada composto foram enriquecidos em plasma livre de paclitaxel ou plasma enriquecido com 150 ng/ml de Paclitaxel. A reatividade cruzada de todos os compostos avaliados no teste foi $\leq 0,1\%$.

1-metilxantina	Cromolina	Fenobarbital**
3-metilxantina	Ciclofosfamida	Fenitoína
5-FU	Dexametasona	Prednisolona
5-metilo-1H-benzimidazol	Doxorrubicina	Prednisona
6-mercaptopurina	Eritromicina	Procainamida
7-metilxantina*	Ácido fólico	Proclorperazina
8-cloroteofilina	Formoterol	Sulfato de quinidina
Acetaminofeno	Gentamicina	Retinol
Ácido acetilsalicílico	Sal de heparina de lítio	Rifampicina
Adenina	Sal de sódio de heparina	Ácido salicílico
Albuterol (Salbutamol)	Hidrocortisona	Espectinomina
Alopurinol	Hipoxantina	Estreptomicina
Amicacina	Ibuprofeno	Teobromina
Amoxicilina	Ipratrópio	Teofilina
Ampicilina	Irinotecano	Tobramicina
Azatioprina	Canamicina A	Ácido valproico
Benzimidazol	Leucovorina	Vancomicina
Cafeína	Lidocaína	Vitamina B1
Carbonato de cálcio	Metotrexato	Vitamina B2
Citrato de cálcio	Morfina**	Vitamina B3
Capecitabina	N-Acetilprocainamida	Vitamina B6
Carbamazepina	Nicotina	Vitamina B12
Carbamazepina-10, 11-epóxido*	Nornicotina	Vitamina C

Carboplatina	Oxaliplatina	Vitamina D3
Ceftriaxona	Oxipurinol	Vitamina E
Cefalosporina	Penicilina G	Vitamina K1
Cisplatina	Pentobarbital**	Xantina
Cotinina	Pentoxifilina	β -caroteno

*50 000 ng/ml **10 000 ng/ml

Recuperação

A recuperação do teste é a medida em que um resultado de analito comunicado por um teste corresponde à concentração real do analito na amostra. Para o MyPaclitaxel Assay, a recuperação foi definida como a percentagem de recuperação de paclitaxel em amostras de plasma normais enriquecidas com paclitaxel relativamente à concentração teórica de paclitaxel.

Para avaliar a recuperação, o paclitaxel foi enriquecido em 4 concentrações: 50, 70, 140 e 280 ng/ml para 4 plasmas EDTA K₂ normais. A percentagem de desvios em cada nível enriquecido entre os lotes de calibradores e analisadores abrangeu um intervalo de 87% a 113%.

Linearidade

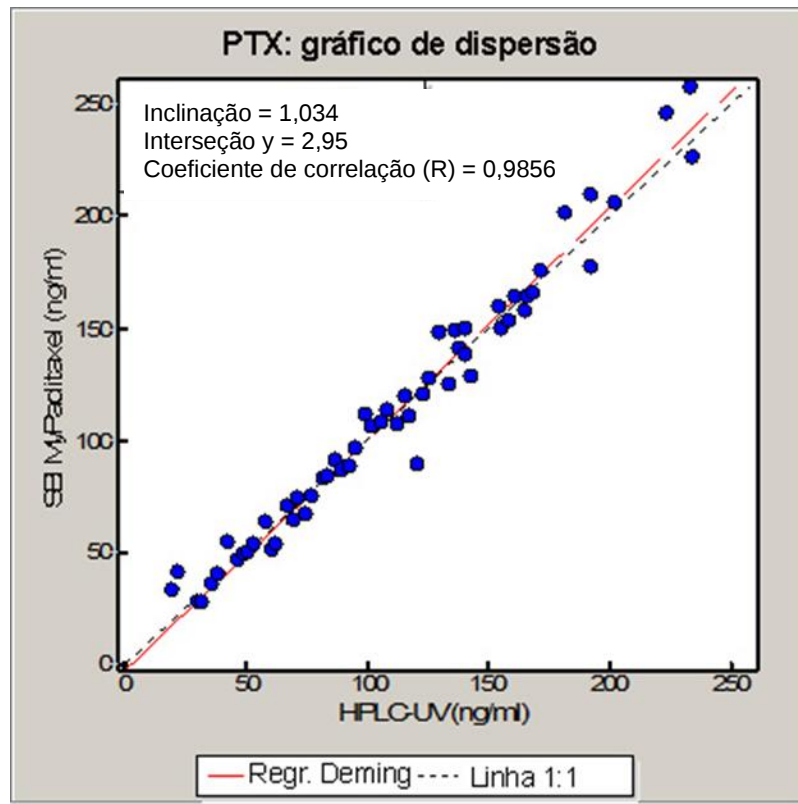
A linearidade do teste foi determinada conforme descrito na diretriz EP6-A do CLSI, que determina que os resultados quantitativos no intervalo linear do teste são diretamente proporcionais à concentração do analito na amostra. No intervalo linear de MyPaclitaxel em níveis > 30 ng/ml, o desvio da linearidade ficou dentro de $\pm 2\%$, sendo que o desvio individual replicado foi < 14% e o desvio médio foi inferior a 7%. A 30 ng/ml, o maior desvio da linearidade foi de 15%, o maior desvio individual para amostras de linearidade foi inferior a 23% e o maior desvio médio para amostras de linearidade foi inferior a 17%.

Para determinar a linearidade do teste, foram preparadas 11 amostras de acordo com a diretriz EP6-A do CLSI. O teste foi linear de 20 a 330 ng/ml.

Comparação de métodos

Foi efetuada uma comparação entre o Saladax MyPaclitaxel Assay e foi realizado um método HPLC-UV utilizando 57 amostras de plasma humano obtidas de pacientes que receberam terapêutica à base de paclitaxel. O intervalo das concentrações de paclitaxel no MyPaclitaxel Assay foi de 28 a 257 ng/ml com uma média de 112 ng/ml. O intervalo das concentrações de paclitaxel para o

método de referência HPLC-UV foi de 20 a 234 ng/ml com uma média de 111 ng/ml. Os resultados da análise da regressão de Deming são apresentados abaixo.



Referências no folheto informativo:

1. Abraxane, *Abraxane for Injectable Suspension (paclitaxel protein-bound particles for injectable suspension) (albumin-bound)*, in *Package Insert*, 2007, Abraxis: Los Angeles (CA).
2. Taxol, *Taxol (Paclitaxel) Injection*, in *Package Insert*, 2011, Bristol-Myers Squibb: Princeton (NJ).
3. Sparano, J.A., et al., *Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer*. New England Journal of Medicine, 2008. **358**(16): p. 1663-71.
4. Ozols, R.F., et al., *Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study*. Journal of Clinical Oncology, 2003. **21**(17): p. 3194-3200.
5. Sonnichsen, D.S., et al., *Saturable pharmacokinetics and paclitaxel pharmacodynamics in children with solid tumors*. J Clin Oncol, 1994. **12**(3): p. 532-8.
6. Henningsson, A., et al., *Mechanism-based pharmacokinetic model for paclitaxel*. J Clin Oncol, 2001. **19**(20): p. 4065-73.
7. Mould, D.R., et al., *Population analysis of a 24-h paclitaxel infusion in advanced endometrial cancer: a gynaecological oncology group study*. Br J Clin Pharmacol, 2006. **62**(1): p. 56-70.
8. Huizing, M.T., et al., *Pharmacokinetics of paclitaxel and metabolites in a randomized comparative study in platinum-pretreated ovarian cancer patients*. J Clin Oncol, 1993. **11**(11): p. 2127-35.
9. Jiko, M., et al., *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of paclitaxel with carboplatin or gemcitabine, and effects of CYP3A5 and MDR1 polymorphisms in patients with urogenital cancers*. Int J Clin Oncol, 2007. **12**(4): p. 284-90.
10. Sissung, T.M., et al., *Association of ABCB1 genotypes with paclitaxel-mediated peripheral neuropathy and neutropenia*. Eur J Cancer, 2006. **42**(17): p. 2893-6.
11. Henningsson, A., et al., *Association of CYP2C8, CYP3A4, CYP3A5, and ABCB1 polymorphisms with the pharmacokinetics of paclitaxel*. Clin Cancer Res, 2005. **11**(22): p. 8097-104.
12. Nakajima, M., et al., *Pharmacokinetics of paclitaxel in ovarian cancer patients and genetic polymorphisms of CYP2C8, CYP3A4, and MDR1*. J Clin Pharmacol, 2005. **45**(6): p. 674-82.
13. Joerger, M., et al., *Quantitative effect of gender, age, liver function, and body size on the population pharmacokinetics of Paclitaxel in patients with solid tumors*. Clin Cancer Res, 2006. **12**(7 Pt 1): p. 2150-7.
14. Joerger, M., et al., *Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of paclitaxel and carboplatin in ovarian cancer patients: a study by the European organization for research and treatment of cancer-pharmacology and molecular mechanisms group and new drug development group*. Clin Cancer Res, 2007. **13**(21): p. 6410-8.
15. Woo, M.H., et al., *Phase I targeted systemic exposure study of paclitaxel in children with refractory acute leukemias*. Clinical Cancer Research, 1999. **5**(3): p. 543-549.

16. de Jonge, M.E., et al., *Bayesian pharmacokinetically guided dosing of paclitaxel in patients with non-small cell lung cancer*. Clinical Cancer Research, 2004. **10**(7): p. 2237-2244.
17. Joerger, M., et al., *Open-label, randomized study of individualized, pharmacokinetically (PK)-guided dosing of paclitaxel combined with carboplatin in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patient*. J Clin Oncol, 2015. **33**(suppl; abstr 8051).
18. Huizing, M.T., et al., *Pharmacokinetics of paclitaxel and carboplatin in a dose-escalating and dose-sequencing study in patients with non-small-cell lung cancer*. Journal of Clinical Oncology, 1997. **15**(1): p. 317-329.
19. Miller, A.A., et al., *Prospective evaluation of body surface area as a determinant of paclitaxel pharmacokinetics and pharmacodynamics in women with solid tumors: Cancer and Leukemia Group B Study 9763*. Clinical Cancer Research, 2004. **10**(24): p. 8325-8331.
20. Ohtsu, T., et al., *Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of paclitaxel: A 3-hour infusion versus a 24-hour infusion*. Clinical Cancer Research, 1995. **1**(6): p. 599-606.
21. Kobayashi, M., et al., *Pharmacokinetic study of weekly administration dose of paclitaxel in patients with advanced or recurrent gastric cancer in Japan*. Gastric Cancer, 2007. **10**(1): p. 52-7.
22. Gianni, L., et al., *Nonlinear pharmacokinetics and metabolism of paclitaxel and its pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships in humans*. Journal of Clinical Oncology, 1995. **13**(1): p. 180-190.
23. Mielke, S., et al., *Association of Paclitaxel pharmacokinetics with the development of peripheral neuropathy in patients with advanced cancer*. Clin Cancer Res, 2005. **11**(13): p. 4843-50.
24. Li, Z., et al., *New synthesis and characterization of (+)-lysergic acid diethylamide (LSD) derivatives and the development of a microparticle-based immunoassay for the detection of LSD and its metabolites*. Bioconjug Chem, 1997. **8**(6): p. 896-905.
25. McNally, A.J., et al., *An online immunoassay for LSD: comparison with GC-MS and the Abuscreen RIA*. J Anal Toxicol, 1996. **20**(6): p. 404-8.
26. Huizing, M.T., et al., *Limited sampling strategies for investigating paclitaxel pharmacokinetics in patients receiving 175 mg/m² as a 3-hour infusion*. Clinical Drug Investigation, 1995. **9**(6): p. 344-353.
27. Stroud, J.R., P. Muller, and G.L. Rosner, *Optimal sampling times in population pharmacokinetic studies*. Journal of the Royal Statistical Society Series C-Applied Statistics, 2001. **50**(part 3): p. 345-359.
28. Joerger, M., et al., *Evaluation of a pharmacology-driven dosing algorithm of 3-weekly paclitaxel using therapeutic drug monitoring: a pharmacokinetic-pharmacodynamic simulation study*. Clin Pharmacokinet, 2012. **51**(9): p. 607-17.
29. CESAR-EWIV, *An Open-Label, Randomized, Parallel Group Study of Patients Treated with Paclitaxel with Standard Dosing versus Pharmacokinetic Guided Dose Adjustment in Patients with Advanced NSCLC*. in CESAR Study of Paclitaxel Therapeutic Drug Monitoring: CEPAC-TDM, clinical study. CESAR C-III-002 / EUDRACT 2010-023688-16, Completed.