1. NOME DO MEDICAMENTO

LacTEST 0,45 g pó para solução oral

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Uma saqueta contém 0,45 g de gaxilose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução oral branco ou quase branco.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1. Indicações terapêuticas

Este medicamento é apenas para uso diagnóstico.

LacTEST é indicado para o diagnóstico de hipolactasia em crianças e adolescentes com idade igual ou superior a 6 anos, adultos e idosos que apresentem sintomas clínicos de intolerância à lactose.

4.2. Posologia e modo de administração

Este medicamento deve ser prescrito por um pediatra ou médico com experiência no tratamento da hipolactasia e só deve ser administrado por profissionais de saúde devidamente autorizados e sob supervisão médica adequada.

Posologia

Em adultos, doentes idosos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos e crianças com idades entre 6 e 11 anos, 0,45 g de gaxilose administrados por via oral.

População pediátrica

Não é necessário ajuste da dose.

A segurança e eficácia de LacTEST em crianças com 0 a 5 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Doentes com compromisso renal
A segurança e eficácia de LacTEST em doentes com compromisso renal não foram estabelecidas (ver secção 4.4). Em doentes com doença renal grave, a utilização de LacTEST está contraindicada (ver secção 4.3).

Doentes com compromisso hepático

A segurança e eficácia de LacTEST em doentes com compromisso hepático não foram estabelecidas. Em doentes com hipertensão portal (ascite, cirrose), a utilização de LacTEST está contraindicada (ver secção 4.3).

Modo de administração

Precauções a tomar antes de manusear ou administrar LacTEST

Dissolver cuidadosamente todo o conteúdo de uma saqueta em cerca de 100 ml de água. Será obtida uma solução límpida e incolor. O doente deve beber imediatamente esta solução e a hora da ingestão deve ser registada. A urina total de 0 a 5 horas será recolhida.

A realização do teste terá a seguinte sequência: o doente esvaziará a bexiga duas horas antes do teste, e novamente 15-30 minutos antes do início do mesmo. O medicamento LacTEST será administrado. A partir desse momento, o doente deve ingerir até 500 ml de água para facilitar a diurese e recolherá a urina num recipiente adequado durante as 5 horas seguintes e esvaziará a bexiga antes do fim do teste. Isto vai permitir determinar a quantidade total de xilose na urina acumulada de 0 a 5h. Se o doente vomitar durante a realização do teste, é necessário repeti-lo. Se for necessário repetir o procedimento, não deve ser feito até que tenham passado, pelo menos, 3 dias.

Para a preparação do doente, ver secção 4.4.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração e instruções de utilização, ver secção 6.6.

4.3. Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Galactosemia
- Pentosúria
- Doentes que têm uma doença renal grave, hipertensão portal (ascite, cirrose), mixedema (hipotiroidismo grave) ou registos médicos de gastrectomia total e/ou vagotomia.

4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

Doentes com compromisso renal

A utilização de LacTEST não é recomendada em adultos e idosos com função renal anormal (comprovada por medição prévia da taxa de filtração glomerular), uma vez que a excreção renal de xilose pode estar reduzida e a segurança e eficácia de LacTEST não foram estabelecidas nestas populações.

População pediátrica

Para informações sobre a utilização na população pediátrica, ver secção 4.2.

A utilização de LacTEST não é recomendada em crianças entre os 6 e 11 anos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos com função renal anormal, uma vez que a excreção renal de xilose pode estar reduzida e a segurança e eficácia de LacTEST não foram estabelecidas nesta população.

Preparação do doente

Durante a realização do teste à urina, será solicitado aos doentes que bebam até 500 ml de água para facilitar a diurese. Os doentes devem estar em jejum nas 10 horas anteriores ao início do teste e durante a sua realização. Uma vez que foi notificado que tanto a aspirina como a indometacina diminuem a excreção urinária de xilose, será solicitado aos indivíduos que evitem tomar qualquer um destes fármacos, pelo menos, 48 horas antes da realização do teste de gaxilose e até à conclusão do teste.

As crianças dos 6 aos 11 anos devem tomar um pequeno-almoço pobre em hidratos de carbono, sem lactose, xilose e arabinose, 3 horas antes da ingestão de Gaxilose, contendo todas ou algumas das seguintes refeições: arroz branco, ovo estrelado, peito de frango grelhado e presunto serrano/serrano sem lactose.

Advertências específicas

Uma vez que a eliminação urinária de xilose pode ser reduzida em doentes com função renal insuficiente, é obrigatório avaliar os doentes para detetar qualquer potencial disfunção renal quando há suspeita dessa insuficiência.

4.5. Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

Foi notificado que tanto a aspirina como a indometacina diminuem a excreção urinária de xilose; assim, será solicitado aos indivíduos que evitem a ingestão de qualquer um destes fármacos, pelo menos, 48 h antes da ingestão de LacTEST 0,45 g e até à conclusão do teste.

A possibilidade de interação entre LacTEST 0,45 g e alimentos contendo arabinose não pode ser totalmente descartada; portanto, os doentes serão alertados para a necessidade de evitar a ingestão de alimentos que contenham arabinose, pelo menos, 10 horas (máximo de 24 horas) antes da ingestão de LacTEST 0,45 g e até à conclusão do teste.

População pediátrica

Não foram realizados estudos de interação.

4.6. Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não é esperado nenhum efeito durante a gravidez uma vez que a exposição sistémica à gaxilose é insignificante.

LacTEST pode ser utilizado durante a gravidez.

Amamentação

Não é esperado nenhum efeito durante a amamentação uma vez que a exposição sistémica à gaxilose é insignificante.

LacTEST pode ser utilizado durante a amamentação.

4.7. Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de LacTEST sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8. Efeitos indesejáveis

O programa clínico de gaxilose consistiu em 3 estudos em voluntários saudáveis e na população-alvo em que 540 indivíduos receberam gaxilose oral (113 mg – 5,4 g) e 12 receberam placebo. Não foram detetados acontecimentos adversos graves relacionados com o tratamento, nem acontecimentos que tenham resultado em interrupção. Apenas 13 acontecimentos adversos foram considerados como provável ou possivelmente relacionados com o medicamento sob investigação, e nenhum levou à interrupção. Quatro deles foram de intensidade moderada (prurido e urticária) e 9 foram ligeiros (distensão abdominal, dor abdominal, vómitos, diarreia, náuseas e enxaqueca).

Foi realizado um ensaio clínico de fase IV na população-alvo. Um total de 74 doentes foram expostos a 0,45 g de gaxilose, e 70 receberam uma segunda dose semelhante de gaxilose com um período de depuração de 5+/- 2 dias. No primeiro teste, ocorreram 37 acontecimentos adversos relacionados com a gaxilose (24 ligeiros e 13 moderados) em 22 doentes (29,73% dos doentes que realizaram o primeiro teste). No segundo teste, foram notificados 15 acontecimentos adversos relacionados com a gaxilose (12 ligeiros e 3 moderados) em 8 doentes (11,43% dos doentes que repetiram o teste da gaxilose). Não foram notificados acontecimentos adversos graves.

Os acontecimentos adversos notificados estão listados na tabela em baixo de acordo com as frequências e classes de sistemas de órgãos.

As frequências dos acontecimentos adversos estão classificadas de acordo com o seguinte: Muito frequentes (≥1/10); Frequentes (≥1/100, <1/10); Pouco frequentes (≥1/1000, <1/100), Raros (≥1/10 000, <1/1000); Muito raros (<1/10 000); Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classes de Sistemas de Órgãos e frequência	Acontecimentos Adversos
Doenças do sistema nervoso Pouco frequentes Frequência desconhecida*	 Cefaleia. Tonturas, síncope.
Doenças gastrointestinais Pouco frequentes Frequência desconhecida*	 Distensão abdominal, dor abdominal, náuseas, diarreia, vómitos. Flatulência, desconforto abdominal, dor no abdómen superior, sons gastrointestinais.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:	
Pouco frequentes	Prurido, urticária.
Frequência desconhecida*	Erupção cutânea.

*Nota: Os acontecimentos adversos indicados com "Frequência desconhecida" são aqueles que surgiram durante o ensaio clínico de Fase IV. Não existem dados suficientes disponíveis.

Na população dos 6 aos 11 anos de idade em voluntários saudáveis, nenhum dos efeitos indesejáveis observados durante o estudo estava relacionado com a Gaxilose.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram (preferencialmente)
ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
e-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9. Sobredosagem

Devido ao facto de apenas serem ingeridos 0,45 g de gaxilose, não se espera uma sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 19.4. – Meios de diagnóstico. Meios de diagnóstico não radiológico.
Código ATC: VO4CX.

Não foi descrita nenhuma atividade farmacodinâmica para a quantidade de 0,45 g de gaxilose.

LacTEST é um método não invasivo que permite avaliar in vivo a atividade geral da lactase intestinal através da determinação colorimétrica da xilose na urina ou no sangue após administração oral de 4-O-ß-D-galactopiranosil-D-xilopiranose (gaxilose), um dissacárido produzido por síntese enzimática que funciona como um análogo estrutural da lactose, o substrato fisiológico da lactase intestinal. Alternativamente, a xilose em amostras de urina também pode ser medida através de um método enzimático. Após administração oral, a gaxilose é hidrolisada pela enzima

da mucosa intestinal em galactose e xilose, e estes produtos da hidrólise fisiológica passam para o sangue. O aparecimento de xilose na urina está estreitamente relacionado com os níveis de atividade da lactase intestinal determinados post mortem em estudos em animais, portanto, o uso da gaxilose permite avaliar in vivo a atividade desta enzima.

O ponto crítico para classificar os doentes como tendo normolactasia ou hipolactasia através deste teste de diagnóstico é o seguinte: considera-se que os doentes com uma quantidade total de xilose excretada na urina de 0-5 horas igual ou superior a 37,87 mg de xilose têm normolactasia, se a xilose for determinada pelo método do floroglucinol. Se a xilose for quantificada pelo método enzimático Xylossay ou pelo método electroquímico Osaxyl, os doentes são considerados normolactásicos quando a quantidade de xilose na urina de 0-5 horas for igual ou superior a 19,18 mg. Se a quantidade de xilose for inferior aos valores anteriores (de acordo com o método utilizado), considera-se que o doente tem hipolactasia.

5.2. Propriedades farmacocinéticas

Após administração oral, este composto é hidrolisado pela enzima da mucosa intestinal em galactose e xilose, e estes produtos da reação fisiológica passam para o sangue.

Absorção

A gaxilose não é absorvida pela mucosa intestinal como descrito anteriormente. Este composto é hidrolisado pela lactase intestinal nos seus constituintes monossacáridos galactose e xilose, que são absorvidos pela mucosa intestinal, transportados para o sangue e um deles, a xilose, é eliminado na urina.

Distribuição

O produto é hidrolisado pela lactase intestinal em galactose e xilose que, após serem absorvidas, passam para a corrente sanguínea e seguem vias fisiológicas normais. A galactose é transformada em glucose no fígado e a xilose é parcialmente metabolizada de maneira endógena [cerca de 50% da xilose ingerida independentemente da dose e idade, demonstrado em estudos em animais], e o resto surge no sangue e é finalmente eliminado na urina. O dissacárido não hidrolisado é eliminado através do intestino.

Metabolismo

Para a avaliação da taxa de metabolização da gaxilose e da medida em que a xilose produzida é metabolizada, foi necessário estudar previamente a assimilação da xilose em ratos aos 15, 18 e 30 dias de idade avaliando a proporção em que este monossacárido é recuperado na urina. Observou-se que aproximadamente 48% da xilose administrada é eliminada na urina.

Um ensaio clínico realizado em 12 voluntários saudáveis (que receberam 113, 225, 450, 900, 2700 e 5400 mg de gaxilose e placebo) mostrou claramente que a ingestão de gaxilose foi seguida pelo aparecimento de xilose no sangue e na urina, de tal forma que dependia da dose oral administrada. Isto evidencia que o dissacárido sintético é um substrato in vivo da atividade da lactase intestinal em seres humanos e que pode ser utilizado para a avaliação não invasiva desta atividade enzimática. A dose mínima de gaxilose para uma deteção fiável de xilose na urina foi de 450 mg, para garantir a colheita de uma quantidade suficiente de xilose eliminada.

Eliminação

A xilose é absorvida passivamente no intestino delgado e, embora uma parte seja metabolizada (como indicado acima), o resto é eliminado na urina.

Compromisso renal/hepático

A farmacocinética em doentes com compromisso renal ou hepático não foi caracterizada.

5.3. Dados de segurança pré-clínica

Os ensaios com diferentes doses em animais não detetaram toxicidade com doses elevadas. A dose letal 50 em ratos e ratinhos, tanto por via oral como por via intravenosa, foi superior a 4000 mg/kg.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Não existentes.

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3. Prazo de validade

Saquetas fechadas: 4 anos.

Após reconstituição, a solução deve ser utilizada imediatamente.

6.4. Precauções especiais de conservação

Saquetas fechadas. O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

Manter as saquetas dentro da embalagem exterior.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5. Natureza e conteúdo do recipiente

Apresentação de uma saqueta para utilização única.

Saquetas constituídas por Papel revestido/Alumínio/Polietileno e Polietileno/Poliéster, contendo 0,45 g de gaxilose

6.6. Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A medição dos níveis de xilose nas amostras de urina colhidas de 0-5 horas pode ser realizada usando o kit enzimático (Xylossay) com os analisadores automáticos, o método eletroquímico (Osaxyl) com PoC ou usando a técnica manual de floroglucinol descrita a seguir. Doentes com uma quantidade total de xilose excretada na urina de 0-5 horas igual ou superior a 19,18 mg de xilose, usando o kit enzimático Xylossay ou o método eletroquímico Osaxyl, e igual ou superior a 37,87 mg de xilose, quantificada usando o método manual do floroglucinol, são considerados normolactásicos. Caso a quantidade de xilose seja inferior aos valores anteriores (de acordo com o método utilizado), o doente será considerado hipolactásico.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Análise de amostras e especificação do ensaio para laboratórios

Determinação da xilose usando o kit enzimático (Xylossay) com analisadores automáticos

O kit enzimático para quantificação da xilose inclui os seguintes reagentes:

Frasco 1. Tampão fosfato 50 mM, pH 8,0 (solução)
Frasco 2. NAD^+ liofilizado
Frasco 3. Enzima xilose desidrogenase liofilizada
Frasco 4. Calibrador: Solução padrão de xilose (3,75 mg/dl)

Preparação dos reagentes do kit
Importante: a preparação dos reagentes deve ser realizada na seguinte posição.

1. Adicionar tampão fosfato (frasco 1) ao frasco 3, para dissolver a enzima liofilizada na concentração final de 0,24 mg/ml. Misturar cuidadosamente para evitar perda de atividade na enzima suspensa. Manter frio durante a utilização, se possível. Este será chamado de REATIVO 2.
2. Adicionar tampão fosfato (frasco 1) ao frasco 2 (NAD^+ liofilizado) e misturar até estar totalmente dissolvido (vórtice, se necessário).

3. Adicionar o NAD^+ totalmente dissolvido (NAD^+ + tampão) ao frasco 1. Assim, o frasco 1 irá conter tampão fosfato mais NAD^+ na concentração adequada para os ensaios (3,4 mg/ml). Manter frio durante a utilização, se possível. Este será chamado de REATIVO 1.
4. A solução-padrão de xilose está pronta a ser utilizada.
Protocolo de ensaio do analisador automático:
Preparação das amostras: Todas as amostras de urina devem ser agitadas depois da descongelação e centrifugadas para homogeneizar e eliminar qualquer precipitado que possa afetar o ensaio.
Configurações do instrumento: Cinética de reação com dois reagentes (R1 e R2), parâmetro de reação, comprimento de onda de 340 nm. A reação será realizada à temperatura-padrão do dispositivo (normalmente 37 °C). A aplicação instrumental para testes deve ser concebida e incorporada pelo responsável técnico da equipa, de acordo com as seguintes especificações:
PROTOCOLO DE ENSAIO DO ANALISADOR GERAL:
Neste protocolo, o volume final da reação (V_R) é a adição dos volumes do reativo 1, reativo 2 e água destilada (para o branco), amostra ou calibrador de xilose.

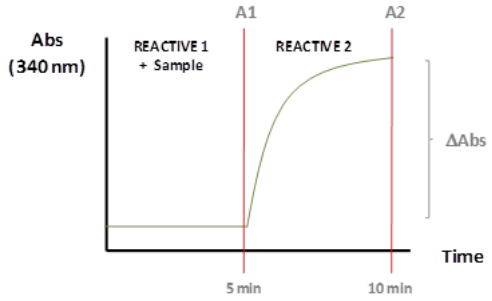
Passo	Reativo	Branco	Calibrador	Amostra
1	Água destilada	0,175 x V_R µl	-	-
	REATIVO I (tampão fosfato +NAD^+)	0,725 x V_R µl	0,725 x V_R µl	0,725 x V_R µl
	Amostra (Urina)	-	-	0,175 x V_R µl
	Calibrador de Xilose (3,75 mg/dl)	-	0,175 x V_R µl	-
Misturar a reação e incubar durante 5 min. Depois, ler a absorvância (A1)				
2	REATIVO 2 (Xilose desidrogenase)	0,1 xV_Rµl	0,1 xV_R µl	0,1 xV_R µl
Misturar a reação, incubar durante 5 min e ler a absorvância final (A2)				
Nota: Cada vez que a xilose é medida em amostras de urina, devem ser realizados controlos de xilose após a calibração. Estes controlos, um de baixa concentração e o segundo de alta concentração, devem ser medidos como se fossem amostras.				

Exemplo para V_R = 200 µl:

Passo	Reativo	Branco	Calibrador	Amostra
1	Água destilada	35 µl	-	-
	REATIVO I (tampão fosfato +NAD^+)	145 µl	145 µl	145 µl
	Amostra (Urina)	-	-	35 µl
	Calibrador de Xilose (3,75 mg/dl)	-	35 µl	-
Misturar a reação e incubar durante 5 min. Depois, ler a absorvância (A1)				
2	REATIVO 2 (Xilose desidrogenase)	20 µl	20 µl	20 µl
Misturar a reação, incubar durante 5 min e ler a absorvância final (A2)				
Nota: Cada vez que a xilose é medida em amostras de urina, devem ser realizados controlos de xilose após a calibração. Estes controlos, um de baixa concentração e o segundo de alta concentração, devem ser medidos como se fossem amostras.				

Observação: o protocolo apresentado foi elaborado de acordo com especificações gerais. Contudo, os volumes e diluições finais dos reativos podem ser diferentes entre os analisadores, desde que as suas concentrações e proporções finais sejam mantidas na mistura final do ensaio (2,46 mg/ml de NAD^+, 0,024 mg/ml de xilose desidrogenase, tampão de fosfato 50 mM).
Cálculos:
Quantidade total de xilose em amostras de urina

Perfil de ensaio típico:



REAT
IVO 1
+
Amos
tra

REA

Temp
o

Serão registados dois valores de Absorvância (340 nm) de cada ensaio:

- A1 = Absorvância inicial da mistura REATIVO 1 + Amostra (incubada 5 min.)
- A2 = Absorvância final após adição do REATIVO 2 (incubada 5 min.)

As diferenças entre os dois valores de Absorvância são proporcionais à concentração de xilose que pode ser calculada usando a solução padrão de xilose fornecida como referência:

- ΔAbsorvância (340 nm) = ΔAbs = A2 - A1
- Concentração de xilose na Amostra (Urina) = [Amostra] (mg/dl)
- Concentração de xilose na solução Padrão = 3,75 mg/dl

$$[Amostra]\left(\frac{mg}{dl}\right) = \frac{\Delta Abs\ (Ensaio\ da\ amostra)}{\Delta Abs\ (Calibrador)}\ x\ 3{,}75\ mg/dl$$

A quantidade total de xilose na Amostra (mg) será calculada a partir do seu volume total:

$$Xilose\ (mg) = [Amostra]\left(\frac{mg}{dl}\right) x\ Amostra\ de\ volume\ (dl)$$

Exemplo:

Determinação da quantidade total de xilose numa amostra de urina:

- Volume total da amostra (urina) = 557 ml = 5,57 dl

1) Ensaio da amostra: A1 = 0,122
A2 = 0,146

$$\Delta Abs\ (Ensaio\ da\ amostra) = 0{,}146 - 0{,}122 = 0{,}024$$

2) Ensaio-padrão: A1 = 0,087
A2 = 0,166

$$\Delta Abs\ (Calibrador) = 0{,}166 - 0{,}087 = 0{,}079$$

$$[Amostra](mg/dl) = \frac{0{,}024}{0{,}079}\ x\ 3{,}75\ mg/dl = 1{,}139\ mg/dl$$

$$Xilose\ (mg) = 1{,}139\ \frac{mg}{dl}\ x\ 5{,}57dl\ =\ \mathbf{6{,}34\ mg}$$

Valores normais em crianças e adolescentes com mais de 6 anos, adultos e doentes idosos

Teste	Xilose na urina (mg)
LacTEST 0,45 g	≥ 19,18

Valores abaixo de 19,18 mg são considerados indicativos de hipolactasia.

Nota:
Considerações a ter em conta relativamente à conservação de amostras de urina.

1- Recomenda-se a conservação das amostras de urina para medição da xilose a 4 ºC, caso a determinação seja realizada no dia; ou caso contrário, quando a medição não é realizada no dia, as amostras devem ser conservadas a -20 ºC ou -70 ºC (as amostras permanecerão estáveis durante, pelo menos, 2 meses após a congelação).
2- Se for necessário repetir as medições, as amostras podem ser congeladas e descongeladas pelo menos três vezes num período de 2 meses.

Validação do método de quantificação de xilose na urina usando o kit enzimático (Xylossay)

Parâmetros analíticos(*)	
Extensão da curva de calibração	Desde 0,25 a 15 mg/dl
Linearidade	r^2 ≥ 0,9996
Limites	Limite do Branco: 0,046 - 0,072 mg/dl Limite de Deteção: 0,13 - 0,49 mg/dl Limite de Quantificação: 0,42 - 1,64 mg/dl
Precisão (coeficientes de variação)	Precisão na mesma determinação < 13,6% Precisão entre determinações < 11,5%
Exatidão (percentagem do valor nominal)	Exatidão na mesma determinação ≤ 12% Exatidão entre determinações ≤ 5,9%
Transferência	3,3 - 4,0%
Erro	0,095 - 0,76%

*Intervalo de dados calculados a partir de 3 analisadores automáticos diferentes.
Nota: Antes de implementar o teste enzimático num analisador específico, deve realizar-se a validação analítica seguindo as Diretrizes atuais aprovadas.

Determinação de xilose pelo método eletroquímico (Osaxyl)

A deteção eletroquímica inclui o seguinte:

• Osaxil7000. Leitor para deteção quantitativa de xilose em amostras de urina.

• Tiras de teste Osaxyl. Tiras pré-calibradas para uso único no Osaxyl7000.
• Célula fictícia.
• Carregador.
• Tampão de diluição.
• Micropipeta de 100 µL.
• Pontas de micropipeta
• Frascos vazios para pré-tratamento de amostras.
• Folheto
• Guia rápido de referência

Preparação do procedimento:

• Recolher a amostra de urina seguindo as indicações descritas no folheto do LacTEST 0,45g.
• Registar o volume total de urina no recipiente.
• Verificar a data de validade das tiras de teste e do tampão de diluição.
• Retirar a tira teste da embalagem de alumínio com as mãos limpas e secas.
• Deixar a tira, a amostra de urina e o tampão de diluição aquecer durante 10 minutos até à temperatura ambiente (20-30°C).
• Colocar uma ponta limpa na pipeta.
• Adicionar, usando a pipeta, 100 µL do tampão de diluição a um frasco vazio.
• Sem remover a ponta da pipeta, adicionar o mesmo volume da amostra de urina ao frasco ao qual se adicionou o tampão de diluição anteriormente.
• Fechar o frasco e agitar para obter uma mistura homogénea.
• Iniciar o procedimento de análise no leitor seguindo as indicações do Manual do Utilizador do Osaxyl7000.
• Quando o leitor o indicar, inserir a tira teste e adicionar no final da mesma, com a pipeta, a mistura previamente preparada.
• Terminada a análise, o resultado aparece no display.
• Retirar a tira teste usada do leitor e descarta-la junto com o frasco e a ponta da pipeta.
• Se o leitor tiver solicitado que repita a análise com um fator de diluição mais alto, utilize uma nova tira de teste e prepare uma nova diluição da amostra de urina noutro frasco adicionando 3 volumes (300 µL) do tampão de diluição e um volume (100 µL) da amostra de urina. Iniciar o procedimento de análise no leitor seguindo as indicações do Manual do Utilizador do Osaxyl7000 para análise de amostras com fator de diluição maior.

Valores normais em crianças e adolescentes com mais de 6 anos, adultos e doentes idosos

Teste	Xilose na urina (mg)
LacTEST 0,45 g	≥ 19,18

Valores abaixo de 19,18 mg são considerados indicativos de hipolactasia.

Nota:

Considerações a ter em conta relativamente à conservação de amostras de urina e diluição:

1. Recomenda-se medir a amostra de xilose quando chega

2. Se a determinação da xilose vai ser efetuada no mesmo dia mas mais tarde, a amostra de urina deve ser conservada a 4ºC.
3. Quando se utilizam volumes de urina inferiores a 150 ml e valores de xilose superiores a 10 mg/dL, deve ser utilizado um fator de diluição de 1:4.

Validação do método de quantificação de xilose na urina usando o método eletroquímico Osaxyl

	Osaxyl - urina fresca	Osaxyl - urina congelada
Extensão da curva de calibração	Desde 0,75 a 10 mg/dl	Desde 0,75 a 10 mg/dl
Linearidade	r2 ≥ 0,9986	r2 ≥ 0,9952
Limites	Limite do Branco: 0,05 mg/dl Limite de Deteção: 0,40 mg/dl Limite de Quantificação: 0,75 mg/dl	Limite do Branco: 0,05 mg/dl Limite de Deteção: 0,75 mg/dl Limite de Quantificação: 0,75 mg/dl
Precisão (coeficientes de variação)	Precisão na mesma determinação < 4,4% Precisão entre determinações < 3,5%	Precisão na mesma determinação < 4,2% Precisão entre determinações < 6,7%
Exatidão (percentagem do valor nominal)	Exatidão na mesma determinação ≤ 12,6% Exatidão entre determinações ≤ 13,2%	Exatidão na mesma determinação ≤ 1,4% Exatidão entre determinações ≤ 3,0%
Erro	12,6-13,2%	1,4-3%

Recomendação geral:
Quando há incerteza sobre o diagnóstico, um acompanhamento clínico irá ajudar a concluir um diagnóstico definitivo.

Quantificação de xilose usando o método manual de floroglucinol

Consiste na determinação espectrofotométrica de um composto colorido formado entre o reagente floroglucinol (1,3,5-OH-benzeno) e furfural, que é o produto da reação da xilose num meio fortemente ácido.

É indicado abaixo um protocolo validado para determinação da xilose em amostras de urina de doentes que receberam LacTEST 0,45 g, incluindo recomendações para tratamento e conservação de amostras.

Protocolo de Determinação da Xilose

Preparar:

a) 6,66 mM de solução de xilose (100 mg/dl) em água Milli Q. A partir desta solução, preparar uma solução de 0,66 mM (10 mg/dl), que será utilizada nas curvas de calibração.

b) Reagente de cor com floroglucinol.

— 0,5 g de floroglucinol
— 100 ml de ácido acético glacial
— 10 ml de ácido clorídrico.

A mistura resultante é suficiente para processar 50 amostras (50 tubos) e deve ser preparada de fresco antes da sua utilização. Depois de preparada, a mistura de reação não deve ser usada durante mais de 5 horas.

c) Preparar uma curva padrão de xilose que varie entre 0,0125 e 0,5 mg/dl (0.25 a 10 µg).

A curva padrão é expressa tanto em mg/dl como em µg de xilose, uma vez que o valor de xilose na urina é expresso como a quantidade total (mg) referente ao volume de urina colhido para cada indivíduo (são utilizadas unidades de quantidade porque o diagnóstico na urina é expressado como a quantidade total de xilose presente na urina). A solução padrão de xilose deve ser preparada de fresco no dia em que são realizadas as medições de xilose. Depois de preparada, a solução padrão deve ser utilizada no prazo de 5 horas.

	Curva-Padrão de Xilose	Amostras
Xilose, mg/dl	0 0,0125 0,025 0,05 0,1 0,2 0,4 0,5	
Xilose, 10 mg/dl (µl)	- 2,5 5 10 20 40 80 100	- - - -
Urina (µl)	- - - - - - - -	25 50 75 100
Água Milli Q (µl)	100 97,5 95 90 80 60 20 -	75 50 25 0
Reagente florogl. (ml)	1,9 ml →	

- São utilizados tubos de polipropileno de 10 ml, resistentes a ácidos e ao calor. As amostras são adicionadas. É feita uma curva padrão de xilose, com as quantidades de xilose indicadas acima.
- O reagente floroglucinol é adicionado a cada tubo até completar um volume de 2 ml.
- Os tubos são incubados num banho a 100 ºC durante 4 minutos exatos e depois arrefecidos em água.
- A absorvância a 554 nm é medida num colorímetro ou espectrofotómetro imediatamente após o arrefecimento da reação.
- O espectrofotómetro é ajustado para absorvância zero, antes da leitura das soluções padrão e amostras, com um branco de reagente contendo água e reagente floroglucinol. Este “branco de reagente” é aquecido e arrefecido juntamente com as outras amostras.
- Cálculo: A concentração de xilose na urina é calculada extrapolando os valores da curva de calibração. O volume total de urina recolhido durante 5 horas após a ingestão do produto deve ser registado, para calcular a quantidade total de xilose na urina de 5 horas.

Valores normais em adultos, doentes idosos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos

Teste	Xilose na urina (mg)
LacTEST 0,45 g	≥ 37,87

Valores abaixo de 37,87 mg são considerados indicativos de hipolactasia.

Nota:

Considerações a ter em conta relativamente à conservação de amostras de urina:

1. Recomenda-se a conservação das amostras de urina para medição da xilose a 4 ºC, caso a determinação seja realizada no dia; ou caso contrário, quando a medição não é realizada no dia, as amostras devem ser conservadas a -20 ºC ou -70 ºC (as amostras permanecerão estáveis durante, pelo menos, 2 meses após a congelação).
2. Se for necessário repetir as medições, as amostras podem ser congeladas e descongeladas pelo menos três vezes num período de 2 meses.

Relativamente às soluções de trabalho e amostras processadas de urina, os seguintes aspetos devem ser tidos em consideração:

1. O reagente de cor do floroglucinol só é estável durante 5 horas depois de misturado.
2. Depois de processadas as amostras por aquecimento na presença do reagente floroglucinol, as amostras só serão estáveis durante as primeiras três horas após o processamento.

Validação do método de medição de xilose na urina com o método manual de floroglucinol.

Extensão da Curva de Calibração:	0,5 – 20 mg/dl
Linearidade:	y = 1,2225x + 0,0095 r^2> 0,9997
Sensibilidade:	Os limites de quantificação para amostras de urina e soro são de 0,5 mg/dl.
Reprodutibilidade:	CV entre diferentes amostras não devem ser superiores a 15%.
Precisão:	CV entre diferentes amostras não devem ser superiores a 15%.
Erro de medição:	0,48 – 6,45%

Valores de sensibilidade e especificidade dos métodos de deteção de floroglucinol, Xylossay e Osaxyl.

Método	Sensibilidade	Especificidade	Método de referência
Método de floroglucinol	0,935	0,918	Biópsia
Método enzimático	0,955	0,993	Método de floroglucinol

Método eletroquímico	0,962	0,938	Método enzimático

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Venter Pharma S.L.
c/ Almagro, 1, 1º dcha
28010 Madrid
Espanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo no INFARMED, I.P.: 5859707 – 1 saqueta

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet do INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. https://www.infarmed.pt/