

## FICHA TÉCNICA

### ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

LacTEST 0,45 g polvo para solución oral.

#### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un sobre contiene 0,45 g de gaxilosa.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

#### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo blanco o casi blanco para solución oral.

#### 4. DATOS CLÍNICOS

##### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

LacTEST está indicado para diagnóstico de hipolactasia en niños y adolescentes a partir de 6 años, adultos y en pacientes ancianos que presenten síntomas clínicos de intolerancia a la lactosa.

##### 4.2. Posología y forma de administración

Este medicamento debe estar prescrito por pediatras y médicos con experiencia en el manejo de la hipolactasia y solo debe ser administrado por un profesional sanitario debidamente autorizado y bajo adecuada supervisión médica.

##### Posología

En adultos, pacientes ancianos y adolescentes a partir de 12 años y niños de 6 a 11 años, se administran por vía oral 0,45 g de gaxilosa.

##### *Población pediátrica*

No es necesario ajustar la dosis.

La seguridad y eficacia de LacTEST en niños de 0 a 5 años de edad, no han sido establecidas. No hay datos disponibles.

##### *Pacientes con insuficiencia renal*

La seguridad y eficacia de LacTEST en pacientes con insuficiencia renal no han sido establecidas (ver sección 4.4). En los pacientes con enfermedad renal grave, el uso de LacTEST está contraindicado (ver sección 4.3).

##### *Pacientes con insuficiencia hepática*

La seguridad y eficacia de LacTEST en pacientes con insuficiencia hepática no han sido establecidas. En

los pacientes con hipertensión portal (ascitis, cirrosis), el uso de LacTEST está contraindicado (ver sección 4.3).

### Forma de administración

#### *Precauciones a considerar antes de manipular o administrar LacTEST*

Con mucho cuidado disuelva todo el contenido del sobre en unos 100 ml de agua. Se obtiene una solución clara e incolora. El paciente debe tomar inmediatamente la solución y registrar la hora de inicio de la prueba. Se recogerá la orina total desde 0 a 5 horas.

La realización de la prueba debe seguir la siguiente secuencia: el paciente debe vaciar su vejiga dos horas antes del comienzo de la prueba, y de nuevo entre los 15 y 30 minutos previos al comienzo de la misma. LacTEST será administrado. A partir de este momento, el paciente debe beber hasta un máximo de 500 ml de agua para facilitar la diuresis y recoger la orina acumulada en las 5 horas de duración de la prueba en un recipiente adecuado asegurándose de vaciar la vejiga antes de finalizar la prueba. Esto permitirá determinar la cantidad de xilosa acumulada en orina de 0 a 5 horas. Si el paciente vomita durante la realización de la prueba es necesario repetirla. Si es necesario repetir la prueba, no debe hacerse hasta pasados 3 días.

Para la preparación del paciente, ver sección 4.4.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración y las instrucciones de uso, ver sección 6.6.

### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Galactosemia
- Pentosuria
- Pacientes con enfermedad renal grave, hipertensión portal (ascitis, cirrosis), mixedema (hipotiroidismo severo), diabetes mellitus o antecedentes de gastrectomía total y/o vagotomía.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Pacientes con insuficiencia renal

El uso de LacTEST no está recomendado en adultos y pacientes ancianos con función renal anormal (demostrado previamente por la medida de la tasa de filtración glomerular), ya que la excreción renal de xilosa puede estar reducida y la seguridad y eficacia de LacTEST no han sido establecidas en estas poblaciones.

#### Población pediátrica

Para información de uso en población pediátrica, ver sección 4.2.

El uso de LacTEST no está recomendado en niños de 6-11 años y en adolescentes a partir de 12 años con función renal anormal, ya que la excreción renal de xilosa puede estar reducida y la seguridad y eficacia de LacTEST no han sido establecidas en esta población.

#### Preparación del paciente

Durante la realización de la prueba en orina, a los pacientes se les pedirá que beban hasta un máximo de 500 ml de agua para facilitar la diuresis. Los pacientes deben estar en ayunas desde 10 horas antes del comienzo de la prueba y durante su realización.

Debido a que se ha descrito que la aspirina y la indometacina disminuyen la excreción de xilosa en la orina,

a los pacientes se les pedirá que no tomen estos medicamentos al menos desde 48 horas antes de la realización del test de gaxilosa hasta la finalización de la prueba.

Los niños de 6 a 11 años deben tomar un desayuno bajo en hidratos de carbono, sin lactosa, xilosa y arabinosa 3 horas antes de ingerir gaxilosa, que contenga todas o algunas de estas comidas: arroz blanco, huevo frito, pechuga de pollo a la plancha y jamón serrano sin lactosa.

#### Advertencias especiales

Debido a que la eliminación de xilosa en orina puede estar reducida en pacientes con función renal anormal, es obligatoria la evaluación en estos pacientes cuando se sospecha una potencial disfunción renal.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacciones.

Se ha descrito que la aspirina y la indometacina disminuyen la excreción de xilosa en la orina, por lo tanto se les pedirá a los pacientes que no tomen estos medicamentos al menos desde 48 horas antes de la administración de LacTEST 0,45 g hasta la finalización de la prueba.

No se puede descartar completamente la posibilidad de interacción entre LacTEST 0,45 g y la arabinosa contenida en algunos alimentos, por tanto, los pacientes serán advertidos de evitar tomar alimentos que contengan arabinosa al menos 10 horas (máximo 24 horas) antes de ingerir LacTEST 0,45 g y hasta la finalización de la prueba.

#### Población pediátrica

No se han realizado estudios de interacciones.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

No se prevén efectos durante el embarazo, ya que la exposición sistémica a gaxilosa es insignificante. LacTEST se puede utilizar durante el embarazo.

##### Lactancia

No se prevén efectos durante la lactancia, ya que la exposición sistémica a gaxilosa es insignificante. LacTEST se puede utilizar durante la lactancia.

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de LacTEST sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

#### **4.8. Reacciones adversas**

El programa clínico de gaxilosa consta de 3 estudios en voluntarios sanos y en la población diana, en los cuales 540 sujetos recibieron gaxilosa vía oral (113 mg – 5,4 g) y 12 recibieron placebo. No se han descritos reacciones adversas graves relacionadas con el tratamiento, ni reacciones que fueran causa de retirada del estudio. Solamente 13 reacciones adversas fueron consideradas como probable o posiblemente relacionados con el producto en investigación, y ninguno de ellos dió lugar a la retirada del tratamiento. Cuatro de ellos fueron de intensidad moderada (prurito y urticaria) y 9 fueron leves (distensión abdominal, dolor abdominal, vómito, diarrea, náuseas y migraña).

Se realizó un ensayo clínico de fase IV en la población diana. Un total de 74 pacientes se expusieron a 0,45

g de gaxilosa, y 70 recibieron una segunda dosis similar de gaxilosa con un período de lavado de 5 +/- 2 días. En la primera prueba, 37 reacciones adversas relacionadas con gaxilosa (24 leves y 13 moderados) se registraron en 22 pacientes (29,73% de los pacientes que realizaron la primera prueba). En la segunda prueba, se notificaron 15 reacciones adversas relacionadas con gaxilosa (12 leves y 3 moderados) en 8 pacientes (11,43% de los pacientes que realizaron la segunda prueba de gaxilosa). No se registraron reacciones adversas intensas ni graves.

Las reacciones adversas registradas se detallan más abajo, clasificadas por sistema de órgano y frecuencia.

Las frecuencias de las reacciones adversas se clasifican de acuerdo a la siguiente escala: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); Raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ); Muy raros ( $< 1/10.000$ ); Desconocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos y frecuencia	Reacciones adversas
<b>Trastornos del Sistema Nervioso:</b> Poco frecuentes Frecuencia desconocida*	Dolor de cabeza. Mareos, síncope.
<b>Trastornos Gastrointestinales:</b> Poco frecuentes Frecuencia desconocida*	Distensión abdominal, dolor abdominal, náuseas, diarreas, vómitos. Flatulencia, malestar abdominal, dolor epigástrico, ruidos gastrointestinales.
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</b> Poco frecuentes Frecuencia desconocida*	Prurito, urticaria. Erupción cutánea.

\*Nota: Las reacciones adversas indicadas con "Frecuencia desconocida" provienen del ensayo clínico de Fase IV, pues no hay suficientes datos disponibles.

En la población de 6 a 11 años, en voluntarios sanos, no se observaron reacciones adversas durante el estudio relacionadas con gaxilosa.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano; website: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

#### **4.9. Sobredosis**

Debido al hecho que solo se ingieren 0,45 g de gaxilosa, no es esperable una sobredosis.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Otros agentes diagnósticos, código ATC: VO4CX.

No se ha descrito actividad farmacodinámica para la cantidad de 0,45 g de gaxilosa.

LacTEST es un método no invasivo que permite evaluar la actividad global de lactasa intestinal *in vivo* mediante una determinación colorimétrica de xilosa en orina o en sangre, después de la administración oral de 4-O-β-D-galactopiranosil-D-xilopiranososa (gaxilosa), un disacárido producido mediante síntesis

enzimática que actúa como un análogo estructural de lactosa, el sustrato fisiológico de la lactasa intestinal. Alternativamente, la xilosa en muestras de orina puede también medirse por un método enzimático. Después de su administración oral, gaxilosa es hidrolizada por la enzima de la mucosa intestinal en galactosa y xilosa, y estos productos de hidrólisis fisiológicos pasan a la sangre. La aparición de xilosa en orina se correlaciona estrechamente con los niveles de actividad lactasa intestinal determinada post-mortem en animales de experimentación, por lo tanto, el uso de gaxilosa permite evaluar *in vivo* la actividad de este enzima.

El punto crítico para la clasificación de los pacientes como normolactásicos o hipolactásicos mediante esta prueba diagnóstica es el siguiente: los pacientes con una cantidad total de xilosa excretada en orina de 0-5 horas igual o superior a 37,87 mg de xilosa son considerados como normolactásicos, si la xilosa es determinada por el método del floroglucinol. Si la xilosa es cuantificada por el método enzimático Xylossay o por el método electroquímico Osaxyl, los pacientes son considerados como normolactásicos cuando la cantidad total de xilosa excretada en orina de 0-5 horas es igual o superior a 19,18 mg. Si la cantidad de xilosa (según el método que se utilice) es menor que los valores anteriores, el paciente será considerado como hipolactásico.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

Después de la administración oral, este compuesto es hidrolizado por el enzima de la mucosa intestinal en galactosa y xilosa, y estos productos fisiológicos de la reacción pasan a la sangre.

### Absorción

La gaxilosa no se absorbe a través de la mucosa intestinal como ya se ha descrito previamente. Este compuesto es hidrolizado por la lactasa intestinal en dos monosacáridos, galactosa y xilosa, los cuales son absorbidos por la mucosa intestinal, transportados a la sangre y uno de ellos, la xilosa, es eliminada en la orina.

### Distribución

El producto es hidrolizado por la lactasa intestinal en galactosa y xilosa, que, tras ser absorbidos, pasan a la sangre y de ahí a las vías fisiológicas normales. La galactosa se transforma en glucosa en el hígado y la xilosa se metaboliza parcialmente en forma endógena [alrededor del 50% de la xilosa ingerida independientemente de la dosis y la edad, demostrado en animales de experimentación], y el resto aparece en la sangre y finalmente se elimina en la orina. El disacárido no hidrolizado es eliminado a través del intestino.

### Metabolismo

Para evaluar la velocidad de metabolización de gaxilosa y la medida en la cual la xilosa producida es metabolizada, fue necesario estudiar previamente la asimilación de xilosa en ratas de 15, 18 y 30 días de edad, evaluando la proporción en la cual este monosacárido es recuperado en la orina. Se observó que aproximadamente el 48% de la xilosa administrada es eliminada en la orina.

Un ensayo clínico, realizado en 12 voluntarios sanos (los cuales recibieron 115, 225, 450, 900, 2700 y 5400 mg de gaxilosa y placebo), mostraron claramente que la ingestión de gaxilosa fue seguido por la aparición de xilosa en sangre y orina, de tal manera que depende de la dosis oral administrada. Esto demuestra que el disacárido sintético es sustrato *in vivo* de la actividad lactasa intestinal en humanos y que puede ser utilizado para la evaluación no invasiva de esta actividad enzimática. La dosis mínima de gaxilosa que permite una detección fiable de la cantidad total de xilosa en orina es la de 450 mg, garantizando la recogida de la cantidad suficiente de xilosa eliminada.

### Eliminación

La xilosa se absorbe de forma pasiva a través del intestino delgado y aunque una parte de ella se metaboliza (como se ha indicado anteriormente), el resto es eliminada en la orina.

### Insuficiencia renal/hepática

La farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal o hepática no se ha estudiado.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los ensayos a diferentes dosis en animales no han detectado toxicidad a dosis altas. La dosis letal 50 en ratas y ratones tanto por vía oral como por vía intravenosa fue superior a 4000 mg/kg.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Ninguno.

### **6.2. Incompatibilidades**

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

### **6.3. Periodo de validez**

Sobres cerrados: 4 años.

Una vez reconstituido, la solución debe usarse inmediatamente.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Sobres cerrados. Este medicamento no requiere condiciones especiales de temperatura para su almacenamiento.

Mantener el sobre en la caja.

Para condiciones de almacenamiento después de la reconstitución, ver sección 6.3.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Envase con un sobre de un solo uso.

Sobres formados por una lámina de Papel estucado/Aluminio/Polietileno y una lámina de Polietileno/Poliéster, conteniendo 0,45 g de gaxilosa.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La medida de los niveles de xilosa en orina acumulada de 0-5 horas se hará usando el kit enzimático (Xylossay) en el analizador automático, el método electroquímico (Osaxyl) con PoC o haciendo uso del método manual de floroglucinol, descritos a continuación. Los pacientes con una cantidad total de xilosa excretada en orina de 0-5 horas igual o superior a 19,18 mg de xilosa, utilizando el kit enzimático Xylossay o el método electroquímico Osaxyl, e igual o superior a 37,87 mg de xilosa, cuantificado haciendo uso del método manual de floroglucinol, son considerados como normolactásicos. Si la cantidad de xilosa es menor que los valores anteriores (según el método usado), el paciente es considerado hipolactásico.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Análisis de las muestras y especificaciones del ensayo para los laboratorios.

**Determinación de xilosa usando el Kit enzimático (Xylossay) en analizadores automáticos**

El Kit enzimático para la determinación de xilosa incluye los siguientes reactivos:

**Vial 1.** Tampón fosfato 50 mM, pH 8,0 (solución)

**Vial 2.** NAD<sup>+</sup> liofilizado

**Vial 3.** Enzima xilosa deshidrogenasa liofilizada

**Vial 4.** Calibrador: solución estándar de xilosa (3,75 mg/dl)

**Preparación de los reactivos del Kit**

Importante: la preparación de los reactivos debe ser llevada a cabo en el siguiente orden.

1. Añadir tampón fosfato (vial 1) en el vial 3, para disolver la enzima liofilizada a una concentración final de 0,24 mg/ml. Mezclar suavemente para evitar pérdida de actividad de la enzima resuspendida. Mantener fría la solución durante su uso. Éste será llamado **REACTIVO 2**.
2. Añadir tampón fosfato (vial 1) en el vial 2 (NAD<sup>+</sup> liofilizado) y mezclar hasta que esté totalmente disuelto (usar vórtex si es necesario).
3. Añadir la totalidad del NAD<sup>+</sup> disuelto (NAD<sup>+</sup> + tampón) en el vial 1. De esta forma, el vial 1 contendrá tampón fosfato más NAD<sup>+</sup> a la concentración apropiada para los ensayos (3,4 mg/ml). Manténgase frío durante su uso si es posible. Éste será llamado **REACTIVO 1**.
4. La solución estándar de xilosa está lista para usarse.

**Protocolo del ensayo con analizadores automáticos:**

**Preparación de las muestras:** Tras su descongelación, cada muestra de orina debe agitarse y centrifugarse para homogeneizarla y eliminar cualquier precipitado que pudiese afectar al ensayo.

**Parámetros instrumentales:** Cinética de reacción con dos reactivos (R1 y R2), reacción de punto final, longitud de onda de 340 nm. La reacción se llevará a cabo a la temperatura estándar del equipo (generalmente 37°C). La aplicación instrumental del ensayo debe ser diseñada e incorporada por el técnico responsable del equipo, de acuerdo a las siguientes especificaciones:

**PROTOCOLO GENERAL DEL ENSAYO CON ANALIZADORES AUTOMÁTICOS:**

En este protocolo, el volumen final de reacción ( $V_R$ ) es la suma de los volúmenes de reactivo 1, reactivo 2 y de agua destilada (en el caso del blanco), muestra o calibrador de xilosa.

Etapas	Reactivos	Blanco	Calibrador	Muestra
1	Agua destilada	$0,175 \times V_R \mu\text{l}$	-	-
	REACTIVO 1 (tampón fosfato +NAD <sup>+</sup> )	$0,725 \times V_R \mu\text{l}$	$0,725 \times V_R \mu\text{l}$	$0,725 \times V_R \mu\text{l}$
	Muestra (Orina)	-	-	$0,175 \times V_R \mu\text{l}$
	Calibrador de xilosa (3,75 mg/dl)	-	$0,175 \times V_R \mu\text{l}$	-
Mezclar la reacción e incubar 5 minutos. Después, leer la absorbancia (A1)				



2	REACTIVO 2 (Xilosa deshidrogenasa)	0,1 x V <sub>R</sub> µl	0,1 x V <sub>R</sub> µl	0,1 x V <sub>R</sub> µl
Mezclar la reacción, incubar 5 minutos y leer la absorbancia final (A2)				
Nota: Cada vez que se mida xilosa en muestras de orina, se deben medir los controles de xilosa después de la calibración. Estos controles, uno con concentración baja y otro con concentración alta, deben medirse como si fueran muestras.				

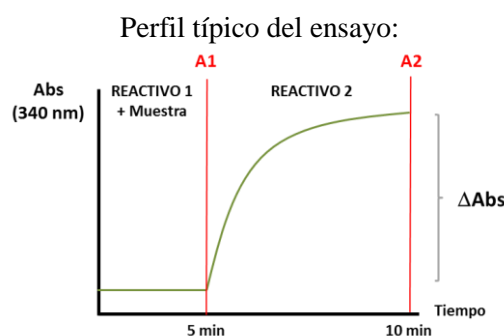
Ejemplo para V<sub>R</sub> = 200 µl:

Etapas	Reactivos	Blanco	Calibrador	Muestra
1	Agua destilada	35 µl	-	-
	REACTIVO 1 (tampón fosfato +NAD <sup>+</sup> )	145 µl	145 µl	145 µl
	Muestra (Orina)	-	-	35 µl
	Calibrador de xilosa (3,75 mg/dl)	-	35 µl	-
Mezclar la reacción e incubar 5 minutos. Después, leer la absorbancia (A1)				
2	REACTIVO 2 (Xilosa deshidrogenasa)	20 µl	20 µl	20 µl
Mezclar la reacción, incubar 5 minutos y leer la absorbancia final (A2)				
Nota: Cada vez que se mida xilosa en muestras de orina, se deben medir los controles de xilosa después de la calibración. Estos controles, uno con concentración baja y otro con concentración alta, deben medirse como si fueran muestras.				

**Observación:** el protocolo indicado ha sido diseñado de acuerdo a especificaciones generales. Sin embargo, los volúmenes finales y las diluciones de los reactivos pueden ser diferentes en los distintos analizadores, siempre que su concentración y ratio finales se mantengan en la mezcla final de la reacción (2,46 mg/ml de NAD<sup>+</sup>, 0,024 mg/ml de xilosa deshidrogenasa, y tampón fosfato 50 mM).

**Cálculos:**

**Cantidad total de xilosa en muestras de orina**



Se registrarán dos valores de Absorbancia (340 nm) en cada ensayo:

- A1 = Absorbancia inicial de la mezcla **REACTIVO 1** + Muestra (incubada 5 min)
- A2 = Absorbancia final después de añadir el **REACTIVO 2** (incubado 5 min)



Las diferencias entre los dos valores de Absorbancia son proporcionales a la concentración de xilosa que puede ser calculada usando la solución estándar de xilosa proporcionada como referencia:

- $\Delta$ Absorbancia (340 nm) =  $\Delta Abs = A2 - A1$
- Concentración de xilosa en la Muestra (Orina) =  $[Muestra] (mg/dl)$
- Concentración de xilosa en la solución estándar =  $3,75 mg/dl$

$$[Muestra] (mg/dl) = \frac{\Delta Abs (Ensayo de la muestra)}{\Delta Abs (Calibrador)} \times 3,75 mg/dl$$

La cantidad total de xilosa en la Muestra (mg) se calculará a partir de su volumen total:

$$Xilosa (mg) = [Muestra] (mg/dl) \times Volumen Muestra (dl)$$

### Ejemplo:

Determinación de la cantidad total de xilosa en una muestra de orina:

- Volumen total de la muestra (orina) = 557 ml = 5,57 dl

1) Ensayo de la muestra:  $A1 = 0,122$   
 $A2 = 0,146$

$$\Delta Abs (Ensayo de la muestra) = 0,146 - 0,122 = 0,024$$

2) Ensayo del calibrador:  $A1 = 0,087$   
 $A2 = 0,166$

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

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

$$Xilosa (mg) = 1,139 mg/dl \times 5,57 dl = 6,34 mg$$

### Valores normales en niños y adolescentes mayores de 6 años, adultos y pacientes ancianos

Prueba	Xilosa en orina (mg)
LacTEST 0,45 g	$\geq 19,18$

Valores por debajo de 19,18 mg son considerados indicativos de hipolactasia.

Nota:

Aspectos a considerar en cuanto a la conservación de las muestras de orina:

1. Se recomienda guardar las muestras de orina para la medida de xilosa, a 4°C si la determinación se va a realizar en el día; o de otro modo, cuando la determinación de xilosa se fuera a realizar otro

día, las muestras se deben almacenar a  $-20^{\circ}\text{C}$  o  $-70^{\circ}\text{C}$  (las muestras congeladas son estables al menos hasta dos meses).

2. Si fuese necesario repetir la medida, las muestras pueden ser congeladas y descongeladas hasta tres veces en un periodo de 2 meses.

### **Validación del método de cuantificación de xilosa en orina usando el kit enzimático (Xylossay)**

<b>Parámetros analíticos (*)</b>	
Rango de la curva de calibración	De 0,25 a 15 mg/dl
Linealidad	$r^2 \geq 0,9996$
Límites	Límite de Blanco: 0,046 – 0,072 mg/dl Límite de Detección: 0,13 - 0,49 mg/dl Límite de Cuantificación: 0,42 - 1,64 mg/dl
Precisión (coeficientes de variación)	Precisión intra-ensayo $< 13,6\%$ Precisión inter-ensayo $< 11,5\%$
Exactitud (Porcentaje del valor nominal)	Exactitud intra-ensayo $\leq 12\%$ Exactitud inter-ensayo $\leq 5,9\%$
Arrastre	3,3 – 4,0%
Error	0,095 – 0,76%

(\*) Rangos calculados a partir de 3 analizadores automáticos diferentes.

Nota: Antes de introducir el test enzimático en un analizador específico, se debe realizar la validación analítica siguiendo las actuales Guías aprobadas.

### **Determinación de xilosa utilizando el método electroquímico (Osaxyl)**

La detección electroquímica incluye lo siguiente:

- Osaxyl<sup>7000</sup>. Lector para la detección cuantitativa de xilosa en muestras de orina.
- Osaxyl tiras reactivas. Tiras precalibradas para un único uso en el Osaxyl<sup>7000</sup>.
- Dummy cell.
- Cargador.
- Tampón de dilución.
- Micropipeta de 100  $\mu\text{L}$ .
- Puntas de micropipeta.
- Viales vacíos para pretratamiento de la muestra.
- Prospecto.
- Guía rápida de referencia.

### **Preparación del procedimiento:**

- Recoger la muestra de orina siguiendo las indicaciones descritas en el prospecto de LacTEST 0,45g.
- Anotar el volumen total de orina en el recipiente.
- Comprobar la fecha de caducidad de las tiras reactivas y del tampón de dilución.
- Extraer una tira reactiva de su bolsa de aluminio con las manos limpias y secas.
- Dejar 10 minutos atemperándose a temperatura ambiente ( $20-30^{\circ}\text{C}$ ), la tira, la muestra de orina y el tampón de dilución.
- Colocar una punta limpia en la pipeta.
- Añadir, utilizando la pipeta, 100  $\mu\text{L}$  del tampón de dilución a un vial vacío.
- Sin retirar la punta de la pipeta, añadir el mismo volumen de la muestra de orina al vial al que antes se añadió el tampón de dilución.

- Cerrar el vial y agitar para obtener una mezcla homogénea.
- Iniciar el procedimiento de análisis en el lector siguiendo las indicaciones del Manual de Usuario del Osaxyl<sup>7000</sup>.
- Cuando el lector lo indique, introducir la tira reactiva y añadir al final de la misma de la misma, la mezcla previamente preparada con la pipeta.
- Una vez finalizado el análisis, el resultado aparece en la pantalla.
- Retirar la tira reactiva usada del lector y desechar junto con el vial y la punta de pipeta.
- Si el lector solicita repetir el análisis con un factor de dilución mayor, utilizar una nueva tira reactiva y preparar una nueva dilución de muestra de orina en otro vial añadiendo 3 volúmenes (300 µL) del tampón de dilución y un volumen (100 µL) de la muestra de orina. Iniciar el procedimiento de análisis en el lector siguiendo las indicaciones del Manual del Usuario del Osaxyl<sup>7000</sup> para el análisis de muestras con mayor factor de dilución.

### Valores normales en niños y adolescentes mayores de 6 años, adultos y pacientes ancianos

Prueba	Xilosa en orina (mg)
LacTEST 0,45 g	≥ 19,18

Valores por debajo de 19,18 mg se consideran indicativos de hipolactasia.

Nota:

Consideraciones a tener en cuenta sobre el almacenamiento de la muestra de orina y dilución:

1. Es recomendable medir la muestra de xilosa a su llegada.
2. Si la determinación de xilosa se va a realizar el mismo día, pero más tarde de su llegada, la muestra de orina debe conservarse a 4°C.
3. Cuando se manejan volúmenes de orina menores a 150 ml y valores de xilosa mayores a 10 mg/dL, se debe utilizar un factor de dilución de 1:4.

### Validación del método de cuantificación de xilosa en orina usando el método electroquímico Osaxyl

	Osaxyl en orina fresca	Osaxyl en orina congelada
<b>Rango de la curva calibración</b>	Desde 0,75 a 10 mg/dl	Desde 0,75 a 10 mg/dl
<b>Linealidad</b>	$r^2 \geq 0.9986$	$r^2 \geq 0.9952$
<b>Límites</b>	Límite del Blanco: -0,05 mg/dl Límite de Detección: 0,40 mg/dl Límite de Cuantificación: 0,75 mg/dl	Límite del Blanco: 0,05 mg/dl Límite de Detección: 0,75 mg/dl Límite de Cuantificación: 0,75 mg/dl
<b>Precisión (coeficiente de variación)</b>	Precisión intraserie < 4,4% Precisión interserie < 3,5%	Precisión intraserie < 4,2% Precisión interserie < 6,7%
<b>Exactitud (porcentaje del valor nominal)</b>	Exactitud intraserie ≤ 12,6% Exactitud interserie ≤ 13,2%	Exactitud intraserie < 1,4% Exactitud interserie < 3,0%
<b>Error</b>	12,6-13,2%	1,4-3%

#### Recomendación general:

Cuando existe incertidumbre sobre el diagnóstico, un seguimiento clínico ayudará a concluir un diagnóstico definitivo.

### Cuantificación de xilosa usando el método manual de floroglucinol

El método consiste en una determinación espectrofotométrica de un compuesto coloreado formado entre el reactivo floroglucinol (1,3,5-OH-benceno) y el furfural, el cual es el producto de la reacción de la xilosa en un medio fuertemente ácido.

Se incluye un protocolo validado para la determinación de xilosa en muestras de orina de pacientes, que han recibido LacTEST 0,45 g, así como las recomendaciones para el tratamiento y la conservación de las muestras.

**Protocolo de determinación de Xilosa**

Preparar:

- a) Solución de xilosa 6,66 mM (100 mg/dl) en agua Milli Q. A partir de esta solución, se prepara la de 0,66 mM (10 mg/dl), que se utilizará en las curvas de calibración.
- b) Reactivo de color con floroglucinol:
  - 0,5 g de floroglucinol
  - 100 ml de ácido acético glacial
  - 10 ml de ácido clorhídrico.

Esta mezcla es suficiente para procesar 50 muestras (50 tubos) y se debe preparar en el momento de ser usada. Una vez preparada la mezcla no debe utilizarse pasadas 5 horas.

- c) Preparar una curva patrón de xilosa dentro del rango de 0,0125 a 0,5 mg/dl (0,25 a 10 µg).

La curva patrón se expresa tanto en mg/dl como en µg de xilosa, debido a que los resultados de xilosa en orina se expresan en cantidad total (mg) referidos al volumen de orina recolectada de cada paciente durante la prueba (se utiliza la unidad de cantidad debido a que el diagnóstico en orina se expresa como la cantidad total de xilosa presente en orina). La solución estándar de xilosa se debe preparar fresca en el día, es decir cuando se vayan a realizar las medidas de xilosa en las muestras. Una vez preparada la solución estándar de xilosa no debe utilizarse pasadas 5 horas de su preparación.

	Curva estándar de xilosa								Muestras			
Xilosa, mg/dl	0	0,0125	0,025	0,05	0,1	0,2	0,4	0,5				
Xilosa, 10 mg/dl (µl)	-	2,5	5	10	20	40	80	100	-	-	-	-
Orina (µl)	-	-	-	-	-	-	-	-	25	50	75	100
Agua Milli Q (µl)	100	97,5	95	90	80	60	20	-	75	50	25	0
React. floroglucinol (ml)	1,9 ml	—————→							—————→			

- Se usan tubos de polipropileno de 10 ml, resistentes a ácidos y calor. Se añaden las muestras. Se hace una curva patrón de xilosa, la cual se prepara con las cantidades indicadas anteriormente.
- Se añade a cada tubo el reactivo de color con floroglucinol hasta completar un volumen de 2 ml.
- Los tubos se incuban a 100°C en un baño durante 4 minutos exactos y se enfrían en agua.
- Se mide la absorbancia a 554 nm en un colorímetro o espectrofotómetro inmediatamente después de enfriar la reacción.
- El espectrofotómetro se ajusta a cero de absorbancia, con el blanco reactivo que contiene agua y reactivo floroglucinol, antes de leer la curva patrón y las muestras. Este blanco reactivo debe calentarse y enfriarse del mismo modo que las muestras a valorar.
- Cálculos: la concentración de xilosa en las muestras de orina se calcula interpolando los valores desde la curva de calibración. El valor del volumen total de orina recogido durante las 5 horas que dura la prueba debe quedar registrado, para calcular la cantidad total de xilosa en orina de 5 horas.

**Valores normales en adultos, ancianos y adolescentes a partir de 12 años**

Prueba	Xilosa en orina (mg)
--------	----------------------

LacTEST 0,45 g	$\geq 37,87$
----------------	--------------

Valores por debajo de 37,87 mg son considerados indicativos de hipolactasia.

Nota:

Aspectos a considerar en cuanto a la conservación de las muestras de orina:

1. Se recomienda guardar las muestras de orina para la medida de xilosa, a 4°C si la determinación se va a realizar en el día; o de otro modo, cuando la determinación de xilosa se fuera a realizar otro día, las muestras se deben almacenar a -20°C o -70°C (las muestras congeladas son estables al menos hasta dos meses).
2. Si fuese necesario repetir la medida, las muestras pueden ser congeladas y descongeladas hasta tres veces en un periodo de 2 meses.

Aspectos a considerar en cuanto a la solución de trabajo y al procesamiento de las muestras.

1. El reactivo de color con floroglucinol sólo es estable durante las primeras 5 horas desde su preparación.
2. Una vez que las muestras han sido procesadas por calentamiento en presencia del reactivo con floroglucinol, las muestras son estables durante las tres primeras horas después de su procesamiento.

Validación del método de medida de xilosa en orina con el método manual de floroglucinol.

Rango de la curva de calibración:	0,5 - 20 mg/dl
Linealidad:	$y = 1,2225x + 0,0095$ $r^2 > 0,9997$
Sensibilidad:	El límite de cuantificación para las muestras en orina y sangre es 0,5 mg/dl.
Reproducibilidad	El CV entre las diferentes muestras no debe ser mayor al 15%.
Exactitud:	El CV entre las diferentes muestras no debe ser superior al 15%
Error en la medida:	0,48 – 6,45 %

Valores de sensibilidad y especificidad de los métodos de detección con floroglucinol, Xylossay y Osaxyl.

Método	Sensibilidad	Especificidad	Método de Referencia
<b>Método del Floroglucinol</b>	0,935	0,918	Biopsia
<b>Método enzimático</b>	0,955	0,993	Método del Floroglucinol
<b>Método electroquímico</b>	0,962	0,938	Método enzimático

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

75797

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: Abril de 2012

Fecha de renovación de la autorización: Diciembre de 2016

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Septiembre de 2024