

IVD За употреба само при диагностика ин витро

REF 0373852

Тази листовка на количествена микросферна система (Quantitative Microsphere System, QMS) трябва да бъде внимателно прочетена преди употреба. Инструкциите в листовката трябва да се съблюдават съответно. Не може да бъде гарантирана надеждност на резултатите от анализа, ако има отклонения от инструкциите в листовката.

Предназначение

QMS® Everolimus анализът следва да се използва за количествено определяне на еверолимус в човешка цяла кръв с автоматизирани биохимични анализатори.

Анализът QMS Everolimus е предназначен да се използва в помощ при лечението на пациенти, провеждащи терапия с еверолимус при тези процедури за органична трансплантация, които са подочени на таблицата за всяка отделна държава. На графиката по-долу с „X“ е отбелязано къде е дадено разрешение за употреба на медикамента за съответния вид трансплантация.

Държава	Вид трансплантация			Държава	Вид трансплантация		
	Бъбрек	Сърце	Черен дроб		Бъбрек	Сърце	Черен дроб
Аржентина	X	X	X	Ливан	X	X	X
Австралия	X	X	X	Литва	X	X	X
Австрия	X	X	X	Люксембург	X	X	X
Бахрейн	X	X	X	Малайзия	X	X	
Белгия	X	X	X	Малта	X	X	X
Бразилия	X	X	X	Нидерландия	X	X	X
България	X	X	X	Нова Зеландия	X	X	X
Канада	X			Норвегия	X	X	X
Чили	X	X	X	Оман	X	X	X
Колумбия	X	X		Перу	X	X	
Коста Рика	X	X	X	Филипините	X	X	X
Кипър	X	X	X	Полша	X	X	X
Чешка република	X	X	X	Португалия	X	X	X
Дания	X	X	X	Катар	X	X	
Доминиканска република	X	X		Румъния	X	X	X
Еквадор	X	X		Русия	X	X	
Египет	X	X	X	Саудитска Арабия	X	X	X
Естония	X	X	X	Сингапур	X	X	X
Финландия	X	X	X	Словакия	X	X	X
Франция	X	X	X	Словения	X	X	X
Германия	X	X	X	Южна Африка	X	X	X
Гърция	X	X	X	Южна Корея	X	X	X
Хонконг	X	X	X	Испания	X	X	X
Унгария	X	X	X	Швеция	X	X	X
Исландия	X	X	X	Швейцария	X	X	X
Индия	X	X		Тайван	X	X	X
Италия	X	X	X	Тайланд	X	X	X
Йордания	X	X		Турция	X	X	X
Кувейт	X	X		Венецуела	X	X	
Латвия	X	X	X				

Резюме и обяснение на изследването

Еверолимус е макролиден имunosупресант, получен чрез химическа модификация на естественния продукт рапамидин. Рапамидин се получава от определени щамове *Streptomyces hygroscopicus*.¹

Стратегиите при имunosупресивно лечение имат за цел превенция на Т-клетъчното активиране и/или пролиферация. Еверолимус действа като инхибитор на пролиферацията. На клетъчно ниво еверолимус потиска, най-общо казано, стимулираната от растежен фактор клетъчна пролиферация независимо от участващата клетъчна линия или

растежен фактор. Потискането е обратимо, тъй като еверолимус не е цитотоксично съединение. Еверолимус потиска Т-клетъчния отговор на растежни фактори, блокирайки клоналната експанзия на активирани Т клетки чрез потискане на фаза G1 към S.² Калциневриновите инхибитори, циклоспорин (CsA) и такролимус, предотвратяват активирането на Т клетките като потискат преминаването от фаза G0 към G1. Различните механизми на действие на еверолимус и калциневриновите инхибитори, като циклоспорин, представляват рационално основание за фармакодинамична синергичност.^{1,3}

Мониторингът на кръвните нива на еверолимус е препоръчително като помощно средство при лечението на пациента с клинично приложение на еверолимус.^{4,5} Предпочитаната матрица е цяла кръв, тъй като в терапевтични концентрации съединението се разгражда основно в еритроцитите. Течна хроматография, съвместно с мас спектрофотометрия, са използвани за измерване на концентрацията на еверолимус в кръвта.^{6,8}

Принципи на процедурата

Анализът QMS Everolimus е усилен с хомогенни частици турбидиметричен имуноанализ. Анализът се основава на конкуренцията между лекарството в пробата и покрити с лекарство микрочастици по отношение на местата за свързване на антитела на реагента с антитела срещу еверолимус. Реагентът с покрити с еверолимус микрочастици бързо се аглутинира в присъствието на реагент с анти-еверолимус антитела и при отсъствието на конкурентен медикамент в пробата. Скоростта на промяната в абсорбцията се измерва фотометрично. Когато се добави проба, съдържаща еверолимус, реакцията на аглутинация частично се потиска, забавяйки скоростта на промяната на абсорбцията. Може да се получи класическа крива на зависимо от концентрацията потискане на аглутинацията с максимална скорост на аглутинация при най-ниските концентрации на еверолимус и най-ниска скорост на аглутинация при най-високата концентрация на еверолимус.

Реагенти

QMS Everolimus се предлага като течен, готов за употреба, триагентен комплект, който съдържа:

REF	0373852
Реагент 1	1 x 22 mL
Реагент 2	1 x 8 mL
PRE	Реагент за преципитация 1 x 8 mL

Необходими материали, които не се предоставят

REF	Описание на комплекта
0373860	QMS Everolimus калибратори CAL A-F: 1 x 3,0 mL
0373878	QMS Everolimus контроли за нива 1-3: 1 x 3,0 mL
	Метанол (HPLC степен)

Реактивни съставки

INGRED	Съставка	Концентрация
Реагент 1	IgM антисерум (кози)	≤ 3,5%
	Човешки серум албумин (HSA)	≤ 1,0%
	Анти-еверолимус поликлонално антитяло (заешко)	< 1,0%
	Натриев азид	≤ 0,09%
Реагент 2	Покрити с еверолимус микрочастици	< 0,6%
	Натриев азид	≤ 0,09%
PRE	Меден (II) сулфат	≤ 6,4%
	Натриев азид	≤ 0,09%

Работа с реагентите и съхранение

- Реагент 1, Реагент 2, и **PRE** готов за употреба
- Преди употреба обърнете няколко пъти, като избягвате образуването на мехурчета.
- Отстранете въздушните мехурчета, ако има в касетата с реагент, с нов апликатор. Алтернативно, оставете реагента на подходяща температура за съхранение, за да може мехурчетата да изчезнат. За да сведете до минимум загубата на обем, не използвайте трансферна пипета за отстраняване на мехурчетата.
- Когато Реагент 1 или Реагент 2 касета с реагент се изпразни, сменете и двете касети и проверете калибровката с най-малко две нива на контроли съгласно установените изисквания за контрол на качеството във вашата лаборатория. Ако контролите са извън приемливите граници, може да се наложи повторна калибровка.
- Направете справка със спецификацията за анализатора лист със системните параметри на анализа, за стабилността на използвания реагент и друга специфична за системата информация.
- В случай на случайно разливане почистете и изхвърлете материала съгласно SOP на вашата лаборатория, местните и държавните разпоредби.
- В случай на повредена опаковка при доставяне се свържете с вашия представител по техническата поддръжка (направете справка със задната страница на тази PI).

⚠️ ВНИМАНИЕ: Мехурчетата в реагента може да попречат на правилното отчитане на нивото на реагента в касетата, което причинява недостатъчна аспирация на реагент с последващ ефект върху резултатите.

2°C - 8°C Неотворените реагенти са стабилни до датата за срок на годност, когато се съхраняват при 2 до 8°C. **Реагентите да не се замразяват и излагат на температури над 32°C.**

☀️ Светлината може да повлияе върху Реагент 2 стабилността. При съхраняване реагентите да се пазят от светлина.

Предупреждения и предпазни мерки

За употреба само при диагностика *in vitro*. Да не се смесват материали от комплекти с различни партидни номера. Да се избягва използването на проби с недостатъчно количество кръв. Повишени количества антикоагулант може да дадат грешни резултати.

ВНИМАНИЕ: Този продукт съдържа компоненти с човешки произход и/или потенциално инфекциозни такива. Компонентите, получени от човешка кръв, са изследвани с одобрени от FDA методи и е установено, че не реагират за HBsAg, анти-HIV 1/2 и анти-HCV. Не съществува метод за изследване, който да предложи пълна гаранция, че продукти с човешки произход или инактивирани микроорганизми няма да пренесат инфекция. Поради това е препоръчително всички материали с човешки произход да се третират като потенциално инфекциозни и да се работят с подходящи биологично безопасни практики.

ОПАСНОСТ: QMS Everolimus Реагент 1 съдържа $\leq 3,5\%$ IgM антисерум (кози) серум и $\leq 1,0\%$ заешко поликлонално антияло.

H317 – Може да причини алергична кожна реакция.

H334 – Може да причини алергични или астматични симптоми или затруднения в дишането при вдишване.

Да се избягва вдишване на мъгли или изпарения. Замяреното работно облекло не трябва да изнася извън работното място. Носете защитни ръкавици/очна защита/защита на лицето. При неадекватно вентилиране носете дихателна защита. При попадане върху кожата: Измийте обилно със сапун и вода. ПРИ ИНХАЛИРАНЕ: Ако дишането е затруднено, изведете пострадалия на чист въздух и оставете в покой, в позиция, удобна за дишане. При кожно дразнене или поява на обрив: Осигурете медицинска консултация/помощ. При респираторни симптоми: Обадете се незабавно на ЦЕНТЪР ПО ОТРАВЯНИЯТА или на лекар. Изперете защитното облекло преди повторна употреба. Изхвърляйте съдържанието/контейнера на място съгласно местните/регионалните/националните/международните изисквания.

ВНИМАНИЕ: QMS Everolimus [REF] съдържа $\leq 6,4\%$ меден (II) сулфат и $\leq 0,09\%$ натриев азид.

H400 – Силно токсичен за водните организми.

H410 – Силно токсичен за водните организми, с дълготраен ефект.

Да се избягва изпускане в околната среда. Съберете разлятото. Изхвърляйте съдържанието/контейнера на място в съответствие с местните/регионалните/националните/международните регламенти.

Реагентите съдържат по-малко от 0,1% натриев азид. Да се избягва контакт с кожа и лигавици. Направете справка с SDS за допълнителни предпазни мерки, инструкции за боравене и третиране след случайна експозиция.

Вземане и обработка на проби

С анализа QMS Everolimus може да се използват следните епруветки за вземане на проби:

	Съгълени	Пластмасови
Цяла кръв	EDTA (K ₂)	EDTA (K ₂)

За анализа QMS Everolimus няма валидирани други епруветки за вземане на проби. За всички епруветки за вземане на проби следвайте указанията за работа на производителя.

Използването на проби с недостатъчно количество кръв може да даде неверни резултати. Пробите може да се съхраняват до 3 дни на 2 до 8°C. Ако изследването ще се забави с повече от 3 дни, пробите трябва да се съхраняват замразени (-20 ± 5°C) до 28 дни, преди да бъдат изследвани. Светлината може да повлияе на стабилността на пробите. Съхранявайте пробите на тъмно. Проби за анализ с QMS Everolimus трябва да се вземат непосредствено преди дозиране (междино ниво), за да се потвърди, че е предписана адекватна доза. Междинната концентрация е най-показателна за терапевтичното ниво на еверолимус.²

Процедура

Процедура на екстракция за проби, калибратори и контроли

Екстрактите трябва да се изследват незабавно след екстракцията.

1. Пригответе микро-центрифужни епруветки за екстракция за проби, калибратори и контроли
2. Калибратори, контроли и проби трябва да се размразят напълно и да се оставят на стайна температура преди екстракция. Размесете добре проби, калибратори и контроли, като обърнете няколко пъти.
3. Точно пипетирайте 300 µL от всеки калибратор, контрола или проба, която ще бъде анализирана, в подходяща микро-центрифужна епруветка.
4. Точно поставете 350 µL метанол във всяка микро-центрифужна епруветка.
5. Точно пипетирайте 50 µL QMS Everolimus преципитиращ реагент във всяка микро-центрифужна епруветка.
6. Веднага поставете капачка върху микро-центрифужната епруветка, за да избегнете изпаряване, след това енергично разбъркайте на най-високата скорост на вортекс миксер за най-малко 35 секунди. Забележка: може да се наложи да обърнете епруветката и да разбъркате отново, за да се осигури пълно размесване. След разбъркването цветът на пробата трябва да се промени от червен на кафяв.
7. Поставете епруветките в микро-центрифугата и центрофугирайте най-малко 8 минути на 13 400 x g.
8. След центрофугиране декантирайте супернатанта в подходящи чаши за проба. Избягвайте прехвърлянето на частици и мехурчета. Поставете чашките в апарата.
9. Започнете незабавно калибрирането на анализатора или процеса на анализиране, за да се сведе до минимум изпаряването на пробата.
10. След анализа изхвърлете екстрактите. Повторното изследване на проби изисква пресни екстракти.

Използване на баркодове

Етикетите на реагентите имат специализиран системен баркод, който повечето уреди за анализ биха игнорирани, ако е неразпознат. Ако уредът за анализ върне код за грешка, наложете върху баркода пълно оцветена лента. Свържете се с отдел „Техническо обслужване“ за съдействие при необходимост.

Процедура на анализа

Анализът се извършва при дължина на вълната 700 nm. За подробно описание на това как да провеждате и калибрирате анализ прочетете специалната за апарата инструкция за работа.

Процедура на разреждане на проба

Използвайте QMS Everolimus CAL A (0,0 ng/mL) за ръчно разреждане на проби извън линейността на анализа.

Протокол на ръчно разреждане

Ръчно разреждане може да се прави на проби от пациенти с отчетени концентрации на еверолимус над 20 ng/mL, като се извърши разреждане в съотношение 1:1 на пробата с QMS Everolimus CAL A (0,0 ng/mL) преди екстракцията на пробата. Разреждането трябва да се направи така, че резултатът от отчитането на разрежданата проба да е по-висок от чувствителността на анализа от 1,5 ng/mL. Отчетената концентрация трябва да бъде умножена с фактора на ръчно разреждане, за да се получи окончателната концентрация на пробата.

Окончателна концентрация на пробата = Отчетената концентрация x Фактор на ръчно разреждане

$$\text{Фактор на ръчно разреждане} = \frac{(\text{Обем на пробата} + \text{Обем на CAL A})}{\text{Обем на пробата}}$$

Калибриране

Анализът QMS Everolimus трябва да бъде калибриран с използване на пълна (6-точкова) процедура на калибриране. За да направите пълно калибриране, изследвайте QMS Everolimus калибратори A, B, C, D, E и F по два пъти. Калибриране се налага при всеки нов партиден номер. Проверете калибрационната крива с най-малко две нива на контроли съгласно установените изисквания за контрол на качеството във вашата лаборатория. Ако резултатите на контролите са извън приемливите граници, трябва да се предприемат действия за корекция.

Забележка: Everolimus CAL A е нулевият калибратор за този анализ.

Контрол на качеството

Според това, което е уместно, направете справка с вашата стандартна оперативна процедура(и) и/или План за контрол на качеството за допълнителни изисквания по отношение контрола на качеството и потенциалните действия за корекции. Всички изисквания за контрол на качеството трябва да се прилагат в съответствие с местните, регионалните и/или национални разпоредби или изисквания за акредитация. Всяка лаборатория трябва да установи свои собствени контролни граници и честота на калибриране.

Препоръчителни изисквания за контрол за анализа QMS Everolimus:

- Минимум две нива на контроли, обхващащи диапазона на медицинското решение, трябва да се изследват толкова често, колкото е необходимо за контролиране на екстрахираните серии.
- Ако е нужен по-чест контрол на мониториране, следвайте установените процедури за контрол на качеството за вашата лаборатория.
- Ако резултатите от контрола на качеството не са в приемливите граници, определени от вашата лаборатория, стойностите на пациента трябва да бъдат суспектни и да се предприемат действия за корекция.

Резултати

Резултатите от анализа QMS Everolimus се отчитат в мерни единици ng/mL.

Както при всяко аналитично определяне, стойността за еверолимус трябва да се използва съвместно със съществуващата информация от клиничните оценки и други диагностични процедури.

Кодове за грешен резултат

Някои резултати може да съдържат кодове за грешен резултат. Прочетете специфичното за апарата указание за работа за описание на кодовете за грешка.

Ограничения на процедурата

Анализът QMS Everolimus е предназначен само за точно възстановяване на клинични проби от пациенти, а не на изкуствено обогатени.

Само QMS Everolimus калибратори и контроли трябва да се използват с анализа QMS Everolimus. Точно количествено определяне на еверолимус не може да се постигне, ако не се използва комплект калибратори QMS Everolimus [REF] (0373860) за калибриране на анализа QMS Everolimus.

Анализът не трябва да се използва при пациенти, на които неотдавна е прилаган сиролимус (освен ако основното съединение сиролимус и метаболитите му са напълно изчистени), тъй като анализът дава кръстосана реакция със сиролимус и неговите метаболити.

В общата популация с ниска честота се развиват интерфериращи хетерофилни антитела. В редки случаи проби на пациенти може да съдържат хетерофилни антитела. Тези антитела могат да причинят автоаглутинация на реагента от микрочастици, което води до недоловими, грешно ниски резултати.

За диагностични нужди резултатите от изследванията винаги трябва да бъдат оценявани съвместно с медицинската анамнеза на пациента, клиничните изследвания и други резултати.

Вижте разделите за вземане и работа с проби и специфични функционални характеристики от тази листовка

Очаквани стойности

Общият терапевтичен диапазон на еверолимус в цяла кръв е 3 – 8 ng/mL. Сложността на клиничното състояние, индивидуалните разлики в чувствителността към имunosупресия и нефротоксични ефекти на еверолимус, едновременното приложение на други имunosупресанти, видът на трансплантацията, времето от трансплантацията и редица други фактори допринасят за различните изисквания по отношение на оптималните кръвни нива на еверолимус. Поради това индивидуалните стойности на еверолимус не може да се използват като единствен показател, обосноваващ промяна в схемата на лечение и всеки пациент трябва да бъде напълно изследван клинично, преди да се правят промени в схемата на лечение. Всеки потребител трябва да определи граници на диапазона на базата на клиничния опит. Терапевтичните граници варират в зависимост от използвания метод и поради това трябва да се определят за всеки метод. Стойности, получени с различни методи, не може да се използват взаимозаменяемо, поради разликите в методите и кръстосаната реактивност с метаболити, нито пък да се прилагат фактори за корекция. Поради това се препоръчва за отделните пациенти да се използва постоянно един и същи анализ. Оптималната корекция на дозата трябва да се основава на повече от една междинна проба.

Специфични функционални характеристики

По-долу са дадени представителни функционални резултати, получени на предлаган на пазара автоматизиран биохимичен анализатор, при който се използва турбиметричен количествен анализ.

Отказ от отговорност: Не е направена валидация на всички популации с органа трансплантация във всички регулирани региони. Вижте таблицата в раздела „Предназначение“ за специфичната за отделните държави употреба.

Чувствителност

Квантитивната граница (LOQ) на анализа QMS Everolimus се определя като най-ниската концентрация, за която се наблюдава приемлива междуналична прецизност и възстановяване (често се счита за $\leq 20\%$ CV при $\pm 15\%$ възстановяване). LOQ е определена на 1,3 ng/mL.

Диапазон на анализа

Диапазонът на анализа е 1,5 до 20 ng/mL.

Точност

Правени са линейни проучвания чрез разреждане на висока проба от пациент до концентрации в диапазона на анализа. Разрежданията са правени с хемолизат на цяла кръв. Линейността при специфични разреждания се счита за приемлива, ако процентът на възстановяване е 100 ± 10 .

Линейност

Теоретична концентрация (ng/mL)	Средна от 12 повторения	% CV	% възстановяване
0,00	0,33	-	0,00
1,12	1,29	17,28	114,70
2,23	2,36	8,36	105,17
4,46	4,34	5,25	96,53
6,70	6,24	3,03	92,51
8,93	8,60	2,55	95,64
11,16	11,14	3,72	99,11
13,39	13,21	2,63	97,94
15,63	15,85	3,17	100,72
17,86	17,88	6,73	99,42
20,09	19,88	3,83	98,24
22,48	22,32	7,82	99,30

Сравнимост на метода

Проведено е корелационно проучване със 150 проби от пациенти с бъбречна трансплантация. Резултатите от анализа QMS Everolimus се сравняват с резултатите от LC/MS. Резултатите от Passing-Bablok регресивен анализ за проучването са представени по-долу.

Склон	1,11
Y-интерцепция	-0,005
Коефициент на корелация (R)	0,96
Брой проби	150

Второ корелационно проучване е направено с 41 проби от пациенти със сърдечна трансплантация. Резултатите от анализа QMS Everolimus се сравняват с резултатите от LC/MS. Резултатите от Passing-Bablok регресивен анализ за проучването са представени по-долу.

Склон	1,00
Y-интерцепция	-0,15
Коефициент на корелация (R)	0,96
Брой проби	41

Трето корелационно проучване е направено със 111 проби от пациенти с чернодробна трансплантация. Анализът QMS Everolimus се сравнява с резултатите от LC/MS. Резултатите от Passing-Bablok регресивен анализ са представени по-долу.

Склон	0,98
Y-интерцепция	-0,06
Коефициент на корелация (R)	0,93
Брой проби	111

Прецизност

Прецизността се определя, както е описано в NCCLS Протокол EP5-A2.¹⁰

В проучването е използвана човешка кръв от три нива на база контроли с еверолимус и наборна проба от пациенти на три нива. Всяко ниво се анализира двойно, два пъти на ден, 20 дни. Всяка от сериите през деня е през най-малко два часа. Изчисляват се средните стойности, както и SD и CV (%) - между дните, в рамките на отделна серия и общи. Представителните стойности са показани по-долу.

Контрола	N	Средна стойност (ng/mL)	В рамките на отделна серия		Между дните		Общи	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
1	80	3,93	0,13	3,21	0,22	5,65	0,28	7,19
2	80	8,20	0,25	3,01	0,33	4,05	0,51	6,16
3	80	14,90	0,83	5,57	0,68	4,55	1,11	7,47

Набори от пациенти								
1	80	3,87	0,28	7,31	0,18	4,59	0,37	9,45
2	80	8,73	0,18	2,11	0,46	5,24	0,64	7,27
3	80	12,07	0,43	3,59	0,32	2,67	0,80	6,62

Интерфериращи вещества

Специфичност

Проучвания за интерференция са проведени, използвайки за насоки NCCLS Протокол EP7-A.^{11,12} Кръстосаната реактивност е оценена за съществуващите основни метаболити и еверолимус. Изследвани са и други медикаменти, прилагани рутинно с еверолимус, заедно с ендогенни вещества, за да се определи дали тези съединения повлияват количественото определяне на концентрациите на еверолимус при използване на анализ QMS Everolimus.

Метаболити

Проведени са проучвания за проучване на кръстосаната реактивност на антисерум QMS Everolimus и основните метаболити на еверолимус. Изследваните съединения са добавени в две концентрации към човешки кръвен анализат, съдържащ 5 ng/mL еверолимус, и са изследвани с анализ QMS Everolimus. Изчислен е процентът на кръстосана реактивност. Резултатите са показани по-долу:

Изследвано съединение	Изследвана концентрация (ng/mL)	Възстановена концентрация (ng/mL)	% кръстосана реактивност
RAD SA	5	6,08	7
RAD SA	20	6,07	2
RAD PSA	5	6,33	12
RAD PSA	20	9,00	16
RAD PC	5	8,86	63
RAD PC	20	17,61	59
45/46 OH RAD	5	5,82	ND
45/46 OH RAD	20	6,13	2
24 OH RAD	5	6,23	9
24 OH RAD	20	6,81	5
25 OH RAD	5	6,56	15
25 OH RAD	20	10,24	22

ND = не е установено

В допълнение са проведени проучвания за определяне на кръстосаната реактивност на антисерум QMS Everolimus със сакролимус и неговите основни метаболити. Изследваните съединения са добавени към човешки кръвен хемолизат, съдържащ 5,5 ng/mL еверолимус и изследван с анализ QMS Everolimus. Изчислен е процентът на кръстосана реактивност. Резултатите са показани по-долу.

Сиролимус и негови метаболити			
Изследвано съединение	Изследвана концентрация (ng/mL)	Възстановена концентрация (ng/mL)	% кръстосана реактивност
Сиролимус	10	9,94	46
Трихидрокси-сиролимус; 7,41-0-дидезметил сиरोлимус	90	9,34	4
41-0-дезметил-хидрокси сиरोлимус	90	8,55	3
41-0-дезметил-хидрокси сиролимус; 7-0-дезметил сиролимус	90	7,29	2
11-хидрокси сиролимус	90	16,43	12
Изомер на 11-хидрокси сиролимус	90	11,00	6
Хидрокси сиролимус	90	6,96	2
N-оксид сиролимус	90	12,10	7
Изомер на хидроксиал сиролимус или N-оксид сиролимус	90	6,71	1
41-0-дезметил сиролимус; 32-0-дезметил сиролимус	30	18,32	45

Ендогенни вещества

Следните съединения, при изследване с анализа QMS Everolimus в посочените концентрации, дават под 10% грешка в откриване на еверолимус. Резултатите са показани по-долу.

Интерфериращо вещество	Интерферираща концентрация	N	Еверолимус (ng/mL)	% възстановяване
Билирубин	60 mg/dL	10	4,45	95,86
Холестерол	347 mg/dL	3	4,22	101,10
Креатинин	5 mg/dL	3	5,40	99,60
Гама глобулин	12 g/dL	3	4,06	92,86
НАМА тип 1*	Нормално ниво за хора	3	4,22	102,92
НАМА тип 2*	Нормално ниво за хора	3	4,22	95,02
Хематокрит	60%	10	4,18	101,89
Ревматоиден фактор	1 350 IU	3	4,22	101,42
Общ протеин	12 g/dL	3	4,06	105,17
Триглицериди	1 500 mg/dL	3	4,22	100,60
Пикочна киселина	40 mg/dL	3	4,22	99,53

*НАМА = човешки анти-миши антитела

Лекарствена кръстосана реактивност

Кръстосаната реактивност е изследвана с медикаменти, които се прилагат рутинно с еверолимус. Кръстосаната реактивност е анализирана при добавяне на еверолимус към хемолизат - 5 – 6 ng/mL. Изследвани са следните съединения.

Съединение	Изследвана концентрация µg/mL	% кръстосана реактивност
Ацетаминофен	200	ND
N-ацетилпрокаионамид	120	ND
Ацикловир	1 000	0,0
Албутерол	0,18	ND
Алопуринол	60	ND
Амикацин	150	0,0
Амфотерицин В	100	0,0
Аскорбинова киселина	30	ND
Атенолол	40	ND
Азотиопрен	10	ND
Бактрим (5:1 сулфаметоксазол: триметоприм)	525 сулфаметоксазол 45 триметоприм	0,0
Кофеин	100	ND
Каптоприл	50	0,0
Карбамазепин	120	0,0
Цефаклор	230	ND
Хлорамфеникол	250	ND
Циметидин	100	ND
Ципрофлоксацин	250	0,0
Циклоспорин А	1	ND
Дигоксин	0,01	-2,0
Дизопрамид	30	0,0
Еритромицин	200	0,0
Етанол	3 500	ND
Флуконазол	75	0,0
Флуцитозин	300	0,0
Фолиева киселина	0,01	ND
Фуросемид	100	ND
Ганцикловир	1 000	ND
Гемфиброзил	75	ND
Гентамицин	20	ND
Глипизид	60	ND

Таблицата продължава

Съединение	Изследвана концентрация µg/mL	% кръстосана реактивност
Глибурид	40	ND
Хепарин	16	0,0
Хидралазин	32	ND
Хидрохлоротиазид	40	ND
Ибупрофен	400	ND
Инсулин	0,0167	1,0
Интралипид	15 000	ND
Изониазид	70	ND
Изопротеренол HCl	0,06	ND
Итраконазол	17	ND
Канамидин А	100	ND
Канамидин В	100	ND
Кетоконазол	10	ND
Лабеталол	200	ND
Лидокаин	100	ND
Литий	22,2	ND
Ловастатин	4	0,0
Метформин HCl	5100	ND
Метицилин	240	ND
Метотрекат	910	ND
Метоклопрамид	4	ND
Мизопроствол	0,015	ND
Морфинов сулфат	6	ND
Микофенолова киселина	250	ND
Надолол	333	ND
Напроксен	1000	0,0
Ниацин	800	ND
Нифедипин	120	0,0
Омепразол	14	ND
Пантопрозол натрий	15	0,0
Пеницилин G	100	0,0
Фенобарбитал	150	ND
Фенитоин	100	0,0
Пиперацилин	8	ND
Празозин	25	ND
Преднизон	12	ND
Преднизолон	12	ND
Примидон	100	0,0
Прокаинамид	25	ND
Пропранолол	0,5	ND
Хинидин	100	ND
Ранитидин	200	ND
Рифампин	50	0,0
Салицилова киселина	500	ND
Сотрастуурин	40	0,0
Спектиномицин	100	ND
Сулфаметоксазол	400	0,0
Такролимус	0,04	1,0
Теофилин	250	ND
Тобрамицин	20	ND

Таблицата продължава

Съединение	Изследвана концентрация µg/mL	% кръстосана реактивност
Триамтерен	600	0,0
Триметоприм	20	ND
Валганцикловир HCl	36	0,0
Валпроева киселина	1 000	0,0
Ванкомицин	630	ND
Верапамил	10	ND

ND = не се долавя. Кръстосаната реактивност се счита за неуволима, ако разликата между пробите с добавяне и контролата е под стандартното отклонение на контролните повторения на изследването.

Литература

1. Certican (Everolimus) dispersible tablets proposed labeling. Novartis NDA No. 21-561 and 26-628. December 19, 2002.
2. Kovarik JM, Kaplan B, Silva HT, et al. Exposure-response relationships for everolimus in de novo kidney transplantation: defining a therapeutic range. *Transplantation* 2002;73(6):920-5.
3. Nashan B. The role of Certican (Everolimus, Rad) in the many pathways of chronic rejection. *Transplant Proc* 2001; 33:3215-20.
4. Holt DW. Therapeutic drug monitoring of immunosuppressive drugs in kidney transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002;11(6):657-63.
5. Kahan BD, Keown P, Levy GA, et al. Therapeutic drug monitoring of immunosuppressant drugs in clinical practice. *Clin Ther* 2002;24(3):330-50.
6. McMahon LM, Luo S, Hayes M, et al. High-throughput analysis of everolimus (RAD001) and cyclosporine A (CsA) in whole blood by liquid chromatography/mass spectrometry using a semi-automated 96-well solid-phase extraction system. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2000;14:1965-71.
7. Brignol N, McMahon LM, Luo S, et al. High-throughput semi-automated 96-well liquid/liquid extraction and liquid chromatography/mass spectrometric analysis of everolimus (RAD001) and cyclosporine A (CsA) in whole blood. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2002;15:1-10.
8. Streit F, Armstrong VW, Oellerich M, et al. Rapid liquid chromatography-tandem mass spectrometry routine method for simultaneous determination of sirolimus, everolimus, tacrolimus, and cyclosporine A in whole blood. *Clin Chem* 2002;48(6):955-8.
9. Bablok W, Passing H, Bender R, Schneider B. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry. Part III *J Clin Chem Clin Biochem* 1988;26(11):783-90.
10. Tholen DW, Kallner A, Kennedy JW, et al. Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline-Second Edition (EP5-A2). Wayne, PA: The National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2004.
11. Powers DM, Boyd JC, Glick MR, et al. Interference Testing in Clinical Chemistry (EP7-A) Villanova, PA. The National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1986.
12. McEnroe RJ, Burritt MF, Powers DM, et al. Interference Testing in Clinical Chemistry: Approved Guideline-Second Edition (EP7-A2). Wayne, PA: The National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2005.

Речник:

<http://www.thermofisher.com/symbols-glossary>



Microgenics Corporation
46500 Kato Road
Fremont, CA 94538 USA
Обслужване клиенти и
техническа поддръжка за САЩ
1-800-232-3342



B-R-A-H-M-S GmbH
Neuendorfstrasse 25
16761 Hennigsdorf, Germany



За актуализации на листовката влезте в:
www.thermofisher.com/diagnostics

Други държави:

Моля, свържете се с вашия местен представител на Thermo Fisher Scientific.

© 2019 Thermo Fisher Scientific Inc. Всички права запазени.

Certican® е регистрирана търговска марка на Novartis®. Всички останали търговски марки са собственост на Thermo Fisher Scientific и неговите дъщерни компании.

0160060-J-BG
2019 07

thermo
scientific