QMS® Everolimus (EVER)

thermo scientific

IVD **Pouze k diagnostickému použití in vitro**

REF **0373852**

Před použitím kvantitativního mikrosférického systému (QMS) si pečlivě přečtěte tento příbalový leták. Dodržujte všechny zde uvedené pokyny. V opačném případě nelze zaručit spolehlivost výsledků testu.

Zamýšlené použití

Test QMS® Everolimus je určen ke kvantitativnímu stanovení hladiny everolimu v lidské plné krvi na automatických klinických chemických analyzátorech.

Test QMS Everolimus by měl sloužit jako pomůcka při řízení léčby pacientů léčených everolimem, a to pro postupy transplantace orgánů uvedené v tabulce u konkrétních zemí. V následující tabulce označuje písmeno „X“ země, ve kterých bylo toto léčivo schváleno pro uvedený typ transplantátu.

Země	Typ transplantátu			Země	Typ transplantátu		
	ledvina	srdce	játra		ledvina	srdce	játra
Argentina	X	X	X	Libanon	X	X	X
Austrálie	X	X		Litva	X	X	X
Rakousko	X	X	X	Lucembursko	X	X	X
Bahrajn	X	X	X	Malajsie	X	X	
Belgie	X	X	X	Malta	X	X	X
Brazílie	X	X	X	Nizozemsko	X	X	X
Bulharsko	X	X	X	Nový Zéland	X	X	X
Kanada	X			Norsko	X	X	X
Chile	X	X	X	Omán	X	X	X
Kolumbie	X	X		Peru	X	X	
Kostarika	X	X	X	Filipíny	X	X	X
Kypr	X	X	X	Polsko	X	X	X
Česká republika	X	X	X	Portugalsko	X	X	X
Dánsko	X	X	X	Katar	X	X	
Dominikánská republika	X	X		Rumunsko	X	X	X
Ekvádor	X	X		Rusko	X	X	
Egypt	X	X	X	Saúdská Arábie	X	X	X
Estonsko	X	X	X	Singapur	X	X	X
Finsko	X	X	X	Slovensko	X	X	X
Francie	X	X	X	Slovinsko	X	X	X
Německo	X	X	X	Jihoafrická republika	X	X	X
Řecko	X	X	X	Jižní Korea	X	X	X
Hongkong	X	X	X	Španělsko	X	X	X
Maďarsko	X	X	X	Švédsko	X	X	X
Island	X	X	X	Švýcarsko	X	X	X
Indie	X	X		Tchaj-wan	X	X	X
Itálie	X	X	X	Thajsko	X	X	X
Jordánsko	X	X		Turecko	X	X	X
Kuvajt	X	X		Venezuela	X	X	
Lotyšsko	X	X	X				

Souhrn a vysvětlení testu

Everolimus je makrolidové imunosupresivum odvozené od přírodního rapamycinu chemickou úpravou. Rapamycin produkují určité kmeny bakterie Streptomyces hygroscopicus.[1]

Strategie imunosupresivní léčby jsou zaměřeny na prevenci aktivace a/nebo proliferace T-lymfocytů. Everolimus účinkuje jako inhibitor proliferace. Na buněčné úrovni everolimus obecně inhibuje proliferaci buněk stimulovanou růstovým faktorem, a to bez ohledu na linii buněk nebo druh růstového faktoru. Everolimus není cytotoxický, a proto je inhibice reverzibilní. Everolimus inhibuje odpověď T-lymfocytů na růstové faktory, čímž zastavuje klonální expanzi aktivovaných T-lymfocytů inhibicí přechodu z fáze G1 do fáze S.[3] Kalcineurinové inhibitory, cyklosporin (CsA) a takrolimus brání aktivaci T-lymfocytů inhibicí přechodu z fáze G0 do fáze G1. Rozdíly v mechanismu účinku everolimu a kalcineurinových inhibitorů (jako je cyklosporin) představují adekvátní odůvodnění farmakodynamické synergie.[1-3]

Doporučuje se monitorovat koncentraci everolimu v krvi, neboť je tento údaj důležitý pro klinické použití everolimu při léčbě pacienta.[4,5] Upřednostňuje se plná krev, jelikož se látka v terapeutických koncentracích vyskytuje zejména v erytrocytech. Ke stanovení koncentrace everolimu v krvi se používá chromatografie tekutin v kombinaci s hmotnostní spektrometrií.[6-8]

Principy postupu

Test QMS Everolimus je homogenní částicový turbidimetrický imunotest. Test je založen na kompetici mezi léčivem ve vzorku a léčivem navázaným na mikročástici na protilátková vazbová místa protilátkového činidla everolimu. Činidlo s mikročásticemi pokrytými everolimem rychle aglutinuje v přítomnosti činidla s protilátkami proti everolimu a v nepřítomnosti kompetitivního léčiva ve vzorku. Rychlost změny absorbance se měří fotometricky. Po přidání vzorku obsahujícího everolimus je aglutinační reakce částečně inhibována, a tím se snižuje rychlost změny absorbance. Na základě těchto údajů lze vytvořit klasickou křivku inhibice aglutinace v závislosti na koncentraci – maximální rychlost aglutinace bude při nejnižší koncentraci everolimu a nejnižší rychlost aglutinace při nejvyšší koncentraci everolimu.

Činidla

QMS Everolimus se dodává jako souprava tří tekutých činidel připravených k použití obsahující:

REF	0373852	
	Činidlo 1	1 × 22 ml
	Činidlo 2	1 × 8 ml
PRE	Precipitační činidlo	1 × 8 ml

Potřebné materiály, které nejsou součástí balení

REF	**Popis soupravy**
0373860	Kalibrátory CAL A-F QMS Everolimus: 1 × 3,0 ml
0373878	Kontroly QMS Everolimus úrovně 1–3: 1 × 3,0 ml
	Metanol (stupeň HPLC)

Reaktivní složky

INGRED	**Složka**	Koncentrace
Činidlo 1	Antiséra IgM (koza)	≤3,5 %
	Albumin z lidského séra (HSA)	≤1,0 %
	Polyklonální protilátka proti everolimu (králíci)	<1,0 %
	Azid sodný	≤0,09 %
Činidlo 2	Mikročástice potažené everolimem	<0,6 %
	Azid sodný	≤0,09 %
PRE	Síran (II) měďnatý	≤6,4 %
	Azid sodný	≤0,09 %

Manipulace s činidlem a jeho skladování

- Činidlo 1, Činidlo 2 a **PRE** připravené k použití.
- Před použitím několikrát převraťte. Dávejte pozor, aby se nevytvořily vzduchové bubliny.
- Pokud se v kazetě s činidlem nachází vzduchové bubliny, odstraňte je pomocí nové aplikační tyčinky. Také můžete činidlo ponechat volně při vhodné skladovací teplotě – bubliny vymizí samovolně. Bubliny neodstraňujte přenášecí pipetou, minimalizujete tak ztrátu objemu.
- Když se vyprázdní kazeta s činidlem Činidlo 1 nebo Činidlo 2, obě kazety vyměňte a ověřte kalibraci pomocí alespoň dvou úrovní kontrol v souladu se zavedenými požadavky kontroly kvality platnými ve vaší laboratoři. Pokud výsledky kontroly spadají mimo přijatelná rozmezí, může být nutné provést rekalibraci.
- Údaje o stabilitě činidla v systému a další informace specifické pro systém naleznete v listu systémových parametrů testu příslušného analyzátoru.
- V případě náhodného rozlití materiál očistěte a zlikvidujte podle směrnic SOP vaší laboratoře a místních nařízení.
- V případě poškozeného obalu při doručení kontaktujte svého zástupce pro technickou podporu (viz zadní strana tohoto návodu).

⚠ **POZOR:** Bubliny v činidle mohou bránit správné detekci úrovně činidla v kazetě; taková situace může vést k nedostatečné aspiraci činidla a k ovlivnění výsledků.

2°C – 8°C Neotevřená činidla jsou stabilní až do data spotřeby, pokud jsou skladována při teplotě 2 až 8 °C. **Činidla nemrazte ani nevystavujte teplotám nad 32 °C.**

Světlo může mít vliv na stabilitu činidla Činidlo 2, skladujte je proto v tmavých prostorech.

⚠ Upozornění a opatření

K diagnostickému použití in vitro. Nemíchejte materiály ze souprav s různými čísly šarže. Nepoužívejte vzorky s nedostatečným objemem. Zvýšená množství antikoagulačního činidla mohou vést k chybným výsledkům.

POZOR: Tento produkt obsahuje složky lidského původu a/nebo potenciálně infekční složky. Složky pocházející z lidské krve prošly testováním metodami schválenými institutem FDA. Všechny byly v testech na HBsAg, anti-HIV 1/2 a anti-HCV nereaktivní. Žádná známá metoda však nedokáže zcela zaručit neinfekčnost produktů lidského původu či inaktivovaných mikroorganizmů. Z toho důvodu se doporučuje považovat veškeré materiály pocházející z lidských zdrojů za potenciálně infekční a manipulovat s nimi dle příslušných postupů biologické bezpečnosti.

NEBEZPEČÍ: QMS Everolimus Činidlo 1 obsahuje ≤3,5% Sérum s antiséry IgM (koza) a ≤1,0 % králičí polyklonální protilátky.
H317 - Může vyvolat alergickou kožní reakci.
H334 - Při vdechování může vyvolat příznaky alergie nebo astmatu nebo dýchací potíže.

Zamezte vdechování mlhy nebo par. Kontaminovaný pracovní oděv neodnášejte z pracoviště. Používejte ochranné rukavice / ochranné brýle / obličejový štít. V případě nedostatečného větrání používejte vybavení pro ochranu dýchacích cest. Při styku s kůží: Omyjte velkým množstvím mýdla a vody. PŘI VDECHNUTÍ: Při obtížném dýchání přeneste postiženého na čerstvý vzduch a ponechte jej v klidu v poloze usnadňující dýchání. Při podráždění kůže nebo vyrážce: Vyhledejte lékařskou pomoc / ošetření. Při dýchacích potížích: Zavolejte TOXIKOLOGICKÉ INFORMAČNÍ STŘEDISKO nebo lékaře. Kontaminovaný oděv před opětovným použitím vyperte. Předejte obsah / obal předáním zařízení schválenému pro likvidaci odpadů v souladu s místními/regionálními/národními/mezinárodními předpisy.

VAROVÁNÍ: QMS Everolimus REF obsahuje ≤6,4 % síranu (II) měďnatého a ≤0,09 % azidu sodného.
H400 – Vysoce toxický pro vodní organismy.
H410 – Vysoce toxický pro vodní organismy, s dlouhotrvajícími účinky.

Zabraňte uvolnění do životního prostředí. Uniklý produkt seberte. Odstraňte obsah/obal předáním zařízení schválenému pro likvidaci odpadů v souladu s místními/regionálními/národními/mezinárodními předpisy.

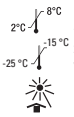
Činidla obsahují méně než 0,1 % azidu sodného. Dávejte pozor, aby nedošlo ke kontaktu s kůží nebo sliznicemi. Postižené oblasti opláchněte velkým množstvím vody. V případě polknutí nebo kontaktu s očima ihned vyhledejte lékařskou pomoc. Azid sodný může reagovat s olověnými nebo měděnými trubkami a vytvářet potenciálně výbušné kovové azidy. Při likvidaci je nutné tato činidla spláchnout velkým množství vody, aby se azidy v trubkách nenahromadily. Exponované kovové povrchy vyčistěte 10% hydroxidem sodným.

Sběr a manipulace se vzorky

Při odběrech pro potřeby testu QMS Everolimus lze používat následující odběrové zkumavky na vzorky:

	Sklo	Plast
Plná krev	EDTA (K_3)	EDTA (K_2)

Jiné odběrové zkumavky na vzorky nebyly s testem QMS Everolimus schváleny k použití. U všech odběrových zkumavek postupujte dle pokynů ke zpracování udávaných výrobcem.



Při použití vzorků s nedostatečným objemem můžete dostat chybné výsledky. Vzorky lze skladovat maximálně 3 dny, a to při teplotě 2 až 8 °C. Pokud se testování zdrží o více než 3 dny, vzorky je nutné před testováním skladovat zmrazené (-20 ± 5 °C), maximálně však po dobu 28 dnů. Světlo může mít na stabilitu vzorků vliv. Vzorky skladujte v tmavých prostorech. Vzorky určené pro test QMS Everolimus je nutné odebrat přímo před podáním další dávky (minimální úroveň). Jenom tak lze ověřit, že byla předepsána správná dávka. Minimální koncentrace má nejvyšší výpovědní hodnotu stran terapeutické hladiny everolimu.[2]

Postup

Postup extrakce vzorků, kalibrátorů a kontrol

Extrahované látky je nutné analyzovat ihned po extrakci.

1. Připravte si mikrocentrifugační zkumavky, které použijete k extrakci vzorků, kalibrátorů a kontrol.
2. Kalibrátory, kontroly a vzorky je nutné před extrakcí zcela rozmrazit a zahřát na pokojovou teplotu. Vzorky, kalibrátory i kontroly je nutné pečlivě promíchat (nádobky obraťte).
3. Napipetujte přesně 300 µl kalibrátoru, kontroly nebo vzorku určených k testování do příslušné mikrocentrifugační zkumavky.
4. Do každé mikrocentrifugační zkumavky přidejte přesně 350 µl metanolu.
5. Do každé mikrocentrifugační zkumavky dále napipetujte přesně 50 µl precipitačního činidla QMS Everolimus.
6. Všechny mikrocentrifugační zkumavky ihned uzavřete, aby nedocházelo k odpařování. Poté důkladně promíchávejte při nejvyšší rychlosti po dobu alespoň 35 sekund. Poznámka: zkumavku může být nutné otočit a promíchat ještě jednou, aby se zajistilo opravdu důkladné promíchání jejího obsahu. Po promíchání by se barva vzorku měla změnit z červené na hnědou.
7. Vložte zkumavky do mikrocentrifugy a centrifugujte je po dobu alespoň 8 minut při 13400 násobném g.
8. Po centrifugaci odlijte supernatant do příslušných nádobek na vzorky. Dávejte pozor, abyste nepřenesli částečky či bubliny. Vložte nádobky do nástroje.
9. Kalibraci analyzátoru nebo vlastní test spusťte ihned – minimalizujete tak odpařování vzorku.
10. Po analýze extrakty zlikvidujte. K opakovanému testování vzorků je nutné provést novou extrakci.

Použití čárového kódu

Štítky činidel mají vyhrazený systém čárových kódů, který většina analyzátorů ignoruje, pokud je nerozezná. Pokud analyzátor ukáže chybový kód, překryjte čárový kód páskou tmavé barvy. Je-li třeba, kontaktujte technický servis.

Postup testu

Test se provádí při vlnové délce 700 nm. Detailní popis postupu při analýze a kalibraci testu naleznete v návodu k použití příslušného přístroje.

Postup ředění vzorku

K manuálnímu naředění vzorků mimo lineární kalibrace testu používejte roztok QMS Everolimus CAL A (0,0 ng/ml).

Protokol manuálního ředění

Manuální ředění lze před extrakcí provádět u vzorků pacienta s koncentracemi everolimu vyššími než 20 ng/ml naředěním vzorku roztokem QMS Everolimus CAL A (0,0 ng/ml) v poměru 1:1. Ředění je nutné provést tak, aby byly výsledky testu po naředění vyšší než úroveň citlivosti testu, tzn. 1,5 ng/ml. Konečnou koncentraci vzorku získáte vynásobením nahlášené koncentrace faktorem manuálního ředění.

$$\text{konečná koncentrace vzorku} = \text{hlášená koncentrace} \times \text{faktor manuálního ředění}$$

$$\text{faktor manuálního ředění} = \frac{\text{(objem vzorku + objem roztoku CAL A)}}{\text{objem vzorku}}$$

Kalibrace

Test QMS Everolimus je nutné nakalibrovat za použití plného (6bodového) postupu kalibrace. Plnou kalibraci provedete duplicitním otestováním kalibrátorů QMS Everolimus A, B, C, D, E a F. Kalibraci je třeba provést u každého nového čísla šarže. Kalibrační křivku ověřte alespoň proti dvěma úrovním kontrol v souladu se zavedenými požadavky kontroly kvality platnými ve vaší laboratoři. Pokud výsledky kontroly spadají mimo přijatelná rozmezí, je nutné provést nápravná opatření.

Poznámka: Everolimus CAL A je kalibrační blank tohoto testu.

Kontrola kvality

Další požadavky na kontrolu kvality a potenciální nápravná opatření naleznete v standardním provozním postupu (postupech) vaší laboratoře a/nebo plánu zajištění kvality. Všechny požadavky na kontrolu kvality je nutné provést v souladu s místními, státními a/nebo vládními předpisy nebo požadavky na akreditaci. Každá laboratoř by si měla určit své vlastní rozmezí kontrol a frekvenci kalibrace.

Doporučované požadavky kontroly testu QMS Everolimus:

- Při kontrole šarží extrakce je nutné provádět analýzu minimálně dvou úrovní kontrol nacházejících se v různých částech spektra běžných výsledků testování, a to tak často, jak bude třeba.
- Pokud vyžadujete častější monitorování kontrol, dodržujte zavedené postupy kontroly kvality platné ve vaší laboratoři.
- Pokud výsledky kontroly kvality nespadají do přijatelného rozmezí definovaného vaší laboratoří, je nutné hodnoty pacienta používat pouze opatrně a zajistit nápravná opatření.

Výsledky

Výsledky testu QMS Everolimus jsou uváděny v jednotkách ng/ml.

Podobně jako u všech stanovení hladin analytů je hladinu everolimu nutné používat v kontextu informací dostupných z klinického hodnocení a jiných diagnostických postupů,

Chybové kódy výsledků

Některé výsledky mohou obsahovat chybové kódy výsledků. Popisy chybových kódů naleznete v provozní příručce příslušného nástroje.

Omezení postupu

Test QMS Everolimus byl navržen výhradně k přesnému stanovení hladin v klinických vzorcích, nikoli ve vzorcích s upravenou koncentrací.

S testem QMS Everolimus lze používat pouze kalibrátory a kontroly QMS Everolimus. Pokud při kalibraci testu QMS Everolimus nepoužijete soupravu kalibrátorů QMS Everolimus REF (0373860), nelze zajisti přesné kvantitativní stanovení hladiny everolimu.

Tento test není vhodné používat u pacientů, kteří byli v nedávné době léčeni sirolimem (dokud se hlavní látka a metabolity sirolimu zcela nevyloučí), jelikož test zkříženě reaguje se sirolimem a jeho metabolity.

K interferenci heterofilních protilátek dochází v běžné populaci pouze vzácně. Ve vzácných případech mohou vzorky pacientů obsahovat heterofilní protilátky. Tyto protilátky mohou vést k autoaglutinaci mikročásticového činidla a následně k nedetekovaným chybně nízkým výsledkům.

Při diagnostice je nutné výsledky testu vždy hodnotit v kontextu pacientovy anamnézy, klinických vyšetření a jiných nálezů.

Další informace naleznete v tomto příbalovém letáku v částech Sběr a manipulace se vzorky a Specifické funkční charakteristiky.

Očekávané hodnoty

Obecné terapeutické rozmezí everolimu v plné krvi je 3–8 ng/ml. K různým požadavkům optimálních hladin everolimu v krvi přispívá komplexita klinického stavu, individuální rozdíly v citlivosti na imunosupresivní a nefrotoxické účinky everolimu, konkomitantní podávání jiných imunosupresiv, typ transplantátu, doba, která uplynula od transplantace, a značné množství jiných faktorů. Z toho důvodu nelze samostatné hladiny everolimu používat jako samostatný parametr, na základě kterého budete provádět změny léčebných režimů. Před změnou léčebného režimu je nutné každého pacienta pečlivě klinicky vyšetřit. Každý uživatel si musí na základě klinických zkušeností stanovit příslušná rozmezí. Terapeutická rozmezí se liší v závislosti na použité metodě, a tudíž je nutné je stanovit pro každou z nich. Hodnoty získané použitím různých metod nelze kvůli rozdílům v metodice a zkřížené reaktivitě s metabolity volně zaměňovat. Obdobně nelze používat korekční faktory. Z toho důvodu doporučujeme u každého pacienta konzistentně používat jeden test. Úpravy optimální dávky by měly být založeny na větším množství údajů než na jednom vzorku s minimální hladinou (odebraném krátce před aplikací další dávky).

Specifické funkční charakteristiky

V následujícím textu jsou uvedeny reprezentativní funkční výsledky získané na komerčně dostupném automatickém klinickém chemickém analyzátoru používajícím turbudimetrickou kvantitativní analýzu.

Prohlášení: Použití nebylo schváleno pro veškeré populace s transplantovanými orgány ve všech regulačních oblastech. Informace o použití v konkrétních zemích uvádí tabulka v části Zamýšlené použití.

Citlivost

Limit kvantifikace (LOQ) test QMS Everolimus je definován jako nejnižší koncentrace, u které je pozorována přijatelná přesnost při srovnání testů a recovery (často považována za hodnotu ≤20 % CV s ±15 % recovery). LOQ byl stanoven na 1,3 ng/mL.

Rozmezí testu

Rozmezí testu je 1,5 až 20 ng/ml.

Přesnost

Otestováním vzorků pacienta s vysokými hladinami naředěných na koncentrace v celém rozsahu rozmezí byly provedeny studie linearity. Ředění byla provedena z hemolyzátu plné krve. Linearita při specifických ředěních byla považována za přijatelnou, pokud bylo procentuální recovery 100 ± 10.

Linearita

Teoretická koncentrace (ng/mL)	Průměr 12 opakování	% CV	% recovery
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

Srovnání metod

Na 150 vzorcích pacientů s transplantovanými ledvinami byla provedena korelační studie. Výsledky testu QMS Everolimus byly srovnány s výsledky testu LC/MS. V následujícím textu naleznete výsledky regresní analýzy Passing-Bablok[9] této studie.

Sklon	1,11
Průsečík s osou Y	-0,005
Koeficient korelace (R)	0,96
Počet vzorků	150

Na 41 vzorcích pacientů s transplantovaným srdcem byla provedena druhá korelační studie. Výsledky testu QMS Everolimus byly srovnány s výsledky testu LC/MS. V následujícím textu naleznete výsledky regresní analýzy Passing-Bablok.

Sklon	1,00
Průsečík s osou Y	-0,15
Koeficient korelace (R)	0,96
Počet vzorků	41

Třetí korelační studie proběhla na 111 vzorcích pacientů s transplantovanými játry. Výsledky testu QMS Everolimus byly srovnány s výsledky testu LC/MS. V následujícím textu naleznete výsledky regresní analýzy Passing-Bablok.

Sklon	0,98
Průsečík s osou Y	-0,06
Koeficient korelace (R)	0,93
Počet vzorků	111

Přesnost

Přesnost byla stanovena v souladu s protokolem NCCLS EP5-A2.[10]

Ve studii byla použita tříúrovňová kontrola z lidské krve obsahující everolimus a soubor tříúrovňových vzorků pacienta. Každá úroveň byla duplicitně testována dvakrát denně po dobu 20 dnů. Mezi jednotlivými testy prováděnými denně uplynuly vždy alespoň dvě hodiny. Počítaly se průměrné hodnoty, mezidenní, mezitestové a celkové SD a CV (%). Reprezentativní výsledky naleznete v následující tabulce.

			Mezi testy		Mezi dny		Celkové	
Kontrola	N	Průměr (ng/ml)	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
Soubory pacientů								
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

Interferující látky

Specificita

Na základě protokolu NCCLS EP7-A proběhly interferenční studie.[11,12] Byla testována zkřížená reaktivita dostupných hlavních metabolitů everolimu. Testováním prošla také jiná léčiva rutinně podávané s everolimem a endogenní látky. Cílem postupu bylo pomocí testu QMS Everolimus zjistit, jestli tyto látky ovlivňují kvantifikaci koncentrací everolimu.

Metabolity

Proběhly studie zkřížené reaktivity antiséra QMS Everolimus s hlavními metabolity everolimu. Testované látky byly ve dvou koncentracích přidány do hemolyzátu lidské krve obsahujícího léčivo everolimus v koncentraci 5 ng/mL. Následně byla provedena analýza pomocí testu QMS Everolimus. Byla vypočtena procentuální zkřížená reaktivita. Výsledky naleznete níže:

Testovaná látka	Testovaná koncentrace (ng/ml)	Získaná koncentrace (ng/ml)	% zkřížená reaktivita
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 = nedetekováno

Kromě toho proběhly studie zkřížené reaktivity antiséra QMS Everolimus se sirolimem a jeho hlavními metabolity. Testované látky byly ve dvou koncentracích přidány do hemolyzátu lidské krve obsahujícího léčivo everolimus v koncentraci 5,5 ng/ml. Následně byla provedena analýza pomocí testu QMS Everolimus. Byla vypočtena procentuální zkřížená reaktivita. Výsledky naleznete níže.

Sirolimus a metabolity sirolimu			
Testovaná látka	**Testovaná koncentrace (ng/ml)**	**Získaná koncentrace (ng/ml)**	**% zkřížená reaktivita**
Sirolimus	10	9,94	46
Trihydroxysirolimus; 7,41-O-didesmethylsirolimus	90	9,34	4
41-O-desmethylhydroxysirolimus	90	8,55	3
41-O-desmethylhydroxysirolimus; 7-O-desmethylsirolimus	90	7,29	2
11-hydroxysirolimus	90	16,43	12
Izomér 11-hydroxysirolimu	90	11,00	6
Hydroxysirolimus	90	6,96	2
N-oxidsirolimus	90	12,10	7
Izomer hydroxylsirolimu nebo N-oxidsirolimu	90	6,71	1
41-O-desmethylsirolimus; 32-O-desmethylsirolimus	30	18,32	45

Endogenní látky

Použití následujících látek vedlo v uvedených koncentracích při analýze v testu QMS Everolimus k méně než 10% chybě detekce everolimu. Výsledky naleznete níže.

Interferující látka	Koncentrace interferující látky	N	Everolimus (ng/ml)	% recovery
Bilirubin	60 mg/dl	10	4,45	95,86
Cholesterol	347 mg/dl	3	4,22	101,10
Kreatinin	5 mg/dl	3	5,40	99,60
Gamaglobulin	12 g/dl	3	4,06	92,86
HAMA typ 1*	Normální hladina u lidí	3	4,22	102,92
HAMA typ 2*	Normální hladina u lidí	3	4,22	95,02
Hematokrit	60 %	10	4,18	101,89
Revmatoidní faktor	1350 IU	3	4,22	101,42
Celková hladina proteinů	12 g/dl	3	4,06	105,17
Triglycerid	1500 mg/dl	3	4,22	100,60
Kyselina močová	40 mg/dl	3	4,22	99,53

*HAMA = lidské protilátky proti myším antigenům

Zkřížená reaktivita s léčivem

Zkřížená reaktivita byla testována u léčiv, které se s everolimem běžně podávají. Potenciálně zkříženě reagující látky byly analyzovány s hemolyzátem s maximální koncentrací everolimu s hladinou 5–6 ng/ml. Testováním prošly následující látky.

Látka	Testovaná koncentrace µg/ml	% zkřížená reaktivita
Acetaminofen	200	ND
N-Acetylprokainamid	120	ND
Acyklovir	1000	0,0
Albuterol	0,18	ND
Allopurinol	60	ND
Amikacin	150	0,0
Amfotericin B	100	0,0
Askorbát	30	ND
Atenolol	40	ND
Azothiopren	10	ND
Baktrim (5:1 Sulfamethoxazol: Trimethoprim)	525 Sulfamethoxazol 45 Trimethoprim	0,0
Kofein	100	ND
Kaptopril	50	0,0
Karbamazepin	120	0,0
Cefaklor	230	ND
Chloramfenikol	250	ND
Cimetidin	100	ND
Ciprofloxacin	250	0,0
Cyklosporin A	1	ND
Digoxin	0,01	-2,0
Disopyramid	30	0,0
Erytromycin	200	0,0
Etanol	3500	ND
Flukonazol	75	0,0
Fluorocytosin	300	0,0
Folát	0,01	ND
Furosemid	100	ND
Ganciklovir	1000	ND
Gemfibrozil	75	ND
Gentamicin	20	ND
Glipizid	60	ND

Pokračování tabulky

Látka	Testovaná koncentrace µg/ml	% zkřížená reaktivita
Glyburid	40	ND
Heparin	16	0,0
Hydralazin	32	ND
Hydrochlorothiazid	40	ND
Ibuprofen	400	ND
Inzulin	0,0167	1,0
Intralipid	15000	ND
Isoniazid	70	ND
Isoproterenol HCl	0,06	ND
Itrakonazol	17	ND
Kanamycin A	100	ND
Kanamycin B	100	ND
Ketokonazol	10	ND
Labetalol	200	ND
Lidokain	100	ND
Lithium	22,2	ND
Lovastatin	4	0,0
Metformin HCl	5100	ND
Meticilin	240	ND
Metotrexát	910	ND
Metoklopramid	4	ND
Misoprostol	0,015	ND
Síran morfinu	6	ND
Mykofenolát	250	ND
Nadolol	333	ND
Naproxen	1000	0,0
Niacin	800	ND
Nifedipin	120	0,0
Omeprazol	14	ND
Pantoprazol sodný	15	0,0
Penicilin G	100	0,0
Fenobarbital	150	ND
Fenytoin	100	0,0
Piperacilin	8	ND
Prazosin	25	ND
Prednizon	12	ND
Prednizolon	12	ND
Primidon	100	0,0
Prokainamid	25	ND
Propanolol	0,5	ND
Quinidin	100	ND
Ranitidin	200	ND
Rifampin	50	0,0
Salicylát	500	ND
Sotrastaurin	40	0,0
Spektinomycin	100	ND
Sulfamethoxazol	400	0,0
Tacrolimus	0,04	1,0
Theofylin	250	ND
Tobramycin	20	ND

Pokračování tabulky

Látka	Testovaná koncentrace µg/ml	% zkřížená reaktivita
Triamteren	600	0,0
Trimethoprim	20	ND
Valganciklovir HCl	36	0,0
Valproát	1000	0,0
Vankomycin	630	ND
Verapamil	10	ND

ND = nedetekovatelné. Křížová reaktivita se považuje za nedetekovatelnou, pokud je rozdíl mezi vzorkem s upravenou koncentrací a kontrolou menší než směrodatná odchylka kontroly.

Referenční materiály

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, etal. 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.

Rejstřík:
http://www.thermofisher.com/symbols-glossary

Microgenics Corporation
46500 Kato Road
Fremont, CA 94538 USA
Zákaznická a technická podpora v USA:
1-800-232-3342

EC REP
B·R·A·H·M·S GmbH
Neuendorfstrasse 25
16761 Hennigsdorf, Germany

Aktualizace příbalových letáků naleznete na internetové adrese:
www.thermofisher.com/diagnostics

Ostatní země:
Obraťte se prosím na místního zástupce společnosti Thermo Fisher Scientific.

© 2019 Thermo Fisher Scientific Inc. Všechna práva vyhrazena.

Certican® je registrovaná ochranná známka společnosti Novartis®. Všechny ostatní ochranné známky jsou vlastnictvím společnosti Thermo Fisher Scientific a její poboček

0160060-3-CS
2024 01

thermo scientific