

**IVD** Kun til in vitro-diagnostisk anvendelse

**REF** 0373852

Denne indlægsseddel til dette QMS (kvantitative mikrosfæresystem) skal læses omhyggeligt før brug. Instruktionerne i indlægssedlen skal følges. Pålideligheden af analyseresultaterne kan ikke garanteres, hvis der er afvigelse fra instruktionerne i denne indlægsseddel.

## Tilsigtet anvendelse

QMS<sup>®</sup> Everolimus-analysen er beregnet til kvantitativ bestemmelse af everolimus i humant fuldblod i automatiske kliniske kemianalysatorer.

QMS Everolimus-analysen er beregnet til brug som en hjælp til administrationen af patienter, der modtager everolimus-behandling for de organtransplantationsprocedurer, der er angivet i skemaet for hvert specifikt land. Diagrammet nedenfor angiver med et "X", hvor lægemidlet er blevet markedsgodkendt til den angivne transplantationstype.

Land	Transplantationstype			Land	Transplantationstype		
	Nyre	Hjerte	Lever		Nyre	Hjerte	Lever
Argentina	X	X	X	Lebanon	X	X	X
Australien	X	X		Litauen	X	X	X
Østrig	X	X	X	Luxemburg	X	X	X
Bahrain	X	X	X	Malaysia	X	X	
Belgien	X	X	X	Malta	X	X	X
Brasilien	X	X	X	Holland	X	X	X
Bulgarien	X	X	X	New Zealand	X	X	X
Canada	X			Norge	X	X	X
Chile	X	X	X	Oman	X	X	X
Colombia	X	X		Peru	X	X	
Costa Rica	X	X	X	Filippinerne	X	X	X
Cypern	X	X	X	Polen	X	X	X
Tjekkiet	X	X	X	Portugal	X	X	X
Danmark	X	X	X	Qatar	X	X	
Den Dominikanske Republik	X	X		Rumænien	X	X	X
Ecuador	X	X		Rusland	X	X	X
Egypten	X	X	X	Saudi-Arabien	X	X	X
Estland	X	X	X	Singapore	X	X	X
Finland	X	X	X	Slovakiet	X	X	X
Frankrig	X	X	X	Slovenien	X	X	X
Tyskland	X	X	X	Sydafrika	X	X	X
Grækenland	X	X	X	Sydkorea	X	X	X
Hongkong	X	X	X	Spanien	X	X	X
Ungarn	X	X	X	Sverige	X	X	X
Island	X	X	X	Schweiz	X	X	X
Indien	X	X		Taiwan	X	X	X
Italien	X	X	X	Thailand	X	X	X
Jordan	X	X		Tyrkiet	X	X	X
Kuwait	X	X		Venezuela	X	X	
Letland	X	X	X				

## Oversigt over og forklaring på testen

Everolimus er et makrolid immunosuppressivum, der fremkommer ved kemisk modifikation af naturproduktet rapamycin. Rapamycin dannes af bestemte stammer fra *Streptomyces hygroscopicus*.<sup>1</sup>

Immunosuppressive behandlingsstrategier har til formål at forebygge T-celleaktivering og/eller -proliferation. Everolimus fungerer som en proliferationshæmmer. På celleniveau hæmmer everolimus generelt celleproliferation, der er stimuleret af vækstfaktoren, uanset hvilken celleafstamning eller vækstfaktor, der er involveret. Hæmning er reversibel, da everolimus ikke er en cytotoksisk forbindelse. Everolimus hæmmer T-celleresponsen på vækstfaktorer, der standser klonal ekspansion af aktiverede T-celler ved at hæmme G1 til S-fasen.<sup>3</sup> Calcineurinhæmmere, cyclosporin (CsA) og tacrolimus forhindrer aktiveringen af T-celler ved at hæmme G0 til G1-faseovergang. De forskellige virkemåder for everolimus- og calcineurinhæmmere, som f.eks. cyclosporin, giver tilstrækkelig rationale for den farmakodynamiske synergi.<sup>1-3</sup>

Overvågning af everolimus-koncentrationer i blodet anbefales som en hjælp til patientadministrationen ved den kliniske brug af everolimus.<sup>4,5</sup> Den foretrukne matrix er fuldblod, da forbindelsen ved terapeutiske koncentrationer hovedsageligt opdeles i erythrocytter. Væskrokromatografi forbundet med massespektrometri har været anvendt til at måle koncentrationen af everolimus i blod.<sup>6-8</sup>

## Principper for proceduren

QMS Everolimus-analysen er en homogen partikelforstærket turbidimetrisk immunanalyse. Analysen er baseret på en konkurrence mellem lægemidlet i prøven og det lægemiddel, der er strøget på en mikropartikel, om antistofbindingssteder for everolimus-antistofreagenset. Det everolimus-belagte mikropartikelreagens agglutineres hurtigt ved tilstedeværelse af anti-everolimus-antistofreagens og ved fravær af et konkurrerende lægemiddel i prøven. Hastigheden af absorptionsændringen måles fotometrisk. Når der tilsættes en prøve, som indeholder everolimus, hæmmes agglutinationsreaktionen delvist, hvilket sænker hastigheden af absorptionsændringen. En koncentrationsafhængig, klassisk agglutinationshæmningskurve kan opnås med den højeste agglutinationshastighed ved den laveste everolimus-koncentration, og den laveste agglutinationshastighed ved den højeste everolimus-koncentration.

## Reagenser

QMS Everolimus leveres som et flydende reagenskit med tre reagenser, der er klar til brug og indeholder:

<b>REF</b> 0373852		
	Reagens 1	1 x 22 ml
	Reagens 2	1 x 8 ml
<b>PRE</b>	Fældningsreagens	1 x 8 ml

## Nødvendige, men ikke medfølgende materialer

<b>REF</b>	Beskrivelse af kittet
0373860	QMS Everolimus-kalibratorer CAL A-F: 1 x 3,0 ml
0373878	QMS Everolimus-kontroller, niveauer 1-3: 1 x 3,0 ml Metanol (HPLC-kvalitet)

## Reaktive ingredienser

INGRED	Ingrediens	Koncentration
Reagens 1	IgM-antisera (ged)	≤3,5%
	Humant serumalbumin (HSA)	≤1,0%
	Anti-everolimus polyklonalt antistof (kanin)	<1,0%
	Natriumazid	≤0,09%
Reagens 2	Everolimus-belagte mikropartikler	<0,6%
	Natriumazid	≤0,09%
	Kobbersulfat (II)	≤6,4%
<b>PRE</b>	Natriumazid	≤0,09%

## Håndtering og opbevaring af reagenser

- Reagens 1, Reagens 2 og **PRE** Klar til brug
- Inverter reagentet flere gange før brug for at undgå dannelse af bobler.
- Fjern luftbobler i reagenspatronen med en ny applikatorpind. Alternativt kan du lade reagentet sætte sig i den rigtige opbevaringstemperatur for at fjerne boblerne. For at minimere volumenudtømmingen må der ikke anvendes en overførselspipette til at fjerne boblerne.
- Når enten reagenspatron Reagens 1 eller Reagens 2 bliver tom, skal du udskifte begge patroner og godkende kalibrering med mindst to niveauer af kontroller i henhold til de fastlagte krav for kvalitetskontrol i dit laboratorium. Hvis kontrolresultaterne falder uden for de acceptable områder, kan en rekalkibrering være nødvendig.
- Se det analysatorspecifikke ark over analysesystemparametre for oplysninger om reagensets stabilitet og andre systemspecifikke oplysninger.
- I tilfælde af uheld med spildt materiale skal materialet fjernes ved rengøring og bortskaffes iht. standardfremgangsmåden (SOP) for dit laboratorium samt lokale og regionale regler.
- Hvis emballagen er beskadiget ved modtagelsen, skal du kontakte repræsentanten for kundesupport (se bagsiden af denne indlægsseddel).

**⚠ FORSIGTIG:** Reagensbobler kan forhindre korrekt detektering af reagensniveauet i patronen og medføre utilstrækkelig reagensaspiration, hvilket kan påvirke resultaterne.

**2°C** <sup>8°C</sup> De uåbne reagenser er holdbare indtil udløbsdatoen, når de opbevares ved 2 til 8°C. **Reagenser må ikke nedfryses eller udsættes for temperaturer over 32°C.**

**☀** Lys kan påvirke Reagens 2-stabiliteten. Opbevar reagenserne på et mørkt sted.

## ⚠ Advarsel og forsigtighedsregler

Til in vitro-diagnostisk anvendelse. Materialer fra forskellige kit-partinnumre må ikke blandes. Undgå brugen af korte udtagne prøver. Øgede mængder af antikoagulant kan medføre fejlagtige resultater.



**FORSIGTIG:** Dette produkt indeholder komponenter, som stammer fra en human kilde og/eller er potentielt smittefarligt. Komponenter, som stammer fra humant blod, er blevet testet ved hjælp af FDA-godkendte metoder og fundet ikke-reaktive over for HBsAg, anti-HIV 1/2 og anti-HCV. Ingen kendt testmetode kan give en fuldstændig garanti mod, at produkter, der stammer fra humant kildemateriale eller inaktiverede mikroorganismer, ikke overfører smittefarlige stoffer. Det anbefales derfor, at alt humant kildemateriale anses for at være potentielt smittefarligt og håndteres med de relevante procedurer for biosikkerhed.

**FARE:** QMS Everolimus Reagens 1 indeholder  $\leq 3,5\%$  IgM-antisera (ged), serum og  $\leq 1,0\%$  polyklonalt kaninantistof.

H317 - Kan forårsage allergisk hudreaktion.

H334 - Kan forårsage allergi- eller astmasymptomer eller åndedrætsbesvær ved indånding.

Undgå indånding af tåge eller damp. Kontamineret arbejdstøj må ikke tages med ud fra arbejdspladsen. Brug beskyttelseshandsker/øjenværn/ansigtsbeskyttelse. I tilfælde af utilstrækkelig ventilation skal der bruges åndedrætsværn. Ved kontakt med hud: Vask med rigeligt med sæbe og vand. **VED INDÅNDING:** Hvis vejrtrækningen er besværet, skal den udsatte person flyttes til frisk luft og holdes i ro i en stilling, der letter vejrtrækningen. Hvis der forekommer hudirritation eller udslet: Søg lægehjælp. Hvis der opleves åndedrætsymptomer: Ring til en GIFTINFORMATION eller en læge. Vask kontamineret tøj, før det bruges igen. Bortskaf indholdet/beholderen i henhold til lokale, regionale, nationale og internationale forordninger.

**ADVARSEL:** QMS Everolimus **[REF]** indeholder  $\leq 6,4\%$  kobbersulfat (II) og  $\leq 0,09\%$  natriumazid.

H400 - Meget giftig for vandlevende organismer.

H410 - Meget giftig med langvarige virkninger for vandlevende organismer.

Undgå udledning til miljøet. Udslip opsamles. Indholdet/beholderen bortskaffes i overensstemmelse med lokale/regionale/nationale/internationale regler.

De reagenser, der bruges til analysekomponenter, indeholder  $\leq 0,09\%$  natriumazid. Undgå kontakt med huden og slimhinderne. Se sikkerhedsdatabladet for at få yderligere oplysninger om forsigtighedsregler, vejledning i håndtering og behandling ved utilsigtet eksponering.

### Prøvetagning og -håndtering

Følgende prøvetagningsrør kan anvendes til QMS Everolimus-analysen:

	Glas	Plastik
Fulldblod	EDTA (K <sub>2</sub> )	EDTA (K <sub>2</sub> )

Andre prøvetagningsrør er ikke blevet godkendt til brug sammen med QMS Everolimus-analysen. Følg producentens behandlingsinstruktioner for alle prøvetagningsrør.

Brugen af korte udtagne prøver kan medføre fejlagtige resultater. Prøver kan opbevares i op til 3 dage ved 2 til 8°C. Hvis testen forsinkes i mere end 3 dage, skal prøverne fryses ned ( $-20 \pm 5^\circ\text{C}$ ) i op til 28 dage, før testen udføres. Lys kan påvirke prøvestabiliteten. Opbevar prøverne på et mørkt sted. Prøver til QMS Everolimus-analysen skal udtages lige før en dosis (laveste niveau) for at bekræfte, at en tilstrækkelig dosis ordineres. Den laveste koncentration er mest betegnende for behandlingsniveauet for everolimus.<sup>2</sup>

### Procedure

#### Udtagningsprocedure for prøver, kalibratorer og kontroller

Udtagne prøver skal køres straks efter udtagningen.

- Forbered mikrocentrifugerør til udtagning af prøver, kalibratorer og kontroller.
- Kalibratorer, kontroller og prøver skal optes helt og have stuetemperatur før udtagningen. Bland prøver, kalibratorer og kontroller grundigt ved invertering.
- Pipetter nøjagtigt 300 µl af hver kalibrator, kontrol eller prøve, der skal analyseres i det relevante mikrocentrifugerør.
- Fordel nøjagtigt 350 µl metanol i hvert mikrocentrifugerør.
- Pipetter nøjagtigt 50 µl QMS Everolimus-fælningsreagens i hvert mikrocentrifugerør.
- Sæt straks hætte på hvert mikrocentrifugerør for at forhindre fordampning, og bland/centrifuger efter vortexmetoden ved den højeste hastighed i mindst 35 sekunder. Bemærk: Det kan være nødvendigt at vende røret og blande igen for at sikre en grundig blanding. Efter blanding ændres prøvens farve fra rød til brun.
- Placer rørene i en mikrocentrifuge, og centrifuger i mindst 8 minutter ved 13.400 x g.
- Efter centrifugering omhældes supernatanten til passende prøvekopper. Undgå at overføre partikler og bobler. Sæt kopperne i instrumentet.
- Start analysatorkalibreringen eller analyseprocessen med det samme for at minimere fordampning af prøven.
- Bortskaf udtagne prøver efter analysen. Gentest af prøver kræver friske udtagninger.

### Stregkodeanvendelse

Reagensetiketter har en dedikeret systemstregkode, som de fleste analysatorer vil ignorere, hvis den ikke genkendes. Hvis analysatoren returnerer en fejlkode, skal stregkoden dækkes med gennemfarvet tape. Kontakt teknisk service, hvis du har behov for hjælp.

### Analyseprocedure

Analysen udføres ved en bølgelængde på 700 nm. Se en detaljeret beskrivelse af, hvordan man kører og kalibrerer en analyse i den instrumentspecifikke betjeningsvejledning.

### Procedure for prøvfortynding

Brug QMS Everolimus CAL A (0,0 ng/ml) til at fortynde prøver manuelt uden for analysens linearitet.

### Protokol for manuel fortynding

En manuel fortynding kan udføres på patientprøver med everolimus-koncentrationer, der er højere end 20 ng/ml, ved at foretage en 1:1-fortynding af prøven med QMS Everolimus CAL A (0,0 ng/ml), før prøven udtages. Fortyndingen skal foretages, således at de fortyndede testresultater er højere end analysesensitiviteten på 1,5 ng/ml. Den rapporterede koncentration skal ganges med den manuelle fortyndingsfaktor for at opnå den endelige prøvekoncentration.

Endelig prøvekoncentration = rapporteret koncentration x manuel fortyndingsfaktor

$$\text{Manuel fortyndingsfaktor} = \frac{(\text{prøvevolumen} + \text{CAL A-volumen})}{\text{Prøvevolumen}}$$

### Kalibrering

QMS Everolimus-analysen skal kalibreres ved hjælp af en fuld kalibreringsprocedure (6-punkts). For at udføre en fuld kalibrering skal du teste QMS Everolimus-kalibratoren A, B, C, D, E og F som dubletter. Kalibrering er nødvendig med hvert nye partinummer. Godkend kalibreringskurven med mindst to niveauer af kontroller i henhold til de fastlagte krav for kvalitetskontrol i dit laboratorium. Hvis kontrolresultaterne falder uden for de acceptable områder, skal fejlen rettes.

Bemærk: Everolimus CAL A er kalibreringsblindopløsningen for denne analyse.

### Kvalitetskontrol

Hvor det er relevant, skal du følge kravene til kvalitetskontrol og korrigerende handlinger i standardfremgangsmåden for dit laboratorium og/eller kvalitetsstyringsprogrammet. Alle kvalitetskontroller skal udføres i henhold til lokale, statslige og/eller nationale regler eller godkendelseskrav. Hvert laboratorium skal fastlægge sine egne kontrolområder og sin egen kalibreringsfrekvens.

### Uønskede kontrolkrav for QMS Everolimus-analysen:

- Mindst to niveauer af kontroller, der spænder over området for medicinske beslutninger, skal køres så ofte, det er nødvendigt, for at kontrollere for udtagningsbatchene.
- Hvis der kræves hyppigere kontrolovervågning, skal du følge de fastlagte procedurer for kvalitetskontrol for dit laboratorium.
- Hvis resultaterne af kvalitetskontrollen ikke holder sig inden for det acceptable område, og dit laboratorium har angivet, kan patientværdierne være tvivlsomme, og der skal udføres en korrigerende handling.

### Resultater

Resultatenhederne for QMS Everolimus-analysen rapporteres som ng/ml.

Som ved alle analysebestemmelser skal everolimus-værdien bruges sammen med de tilgængelige oplysninger fra kliniske evalueringer og andre diagnostiske procedurer.

### Resultatfejlkoder

Nogle resultater kan indeholde resultatfejlkoder. Se en beskrivelse af fejlkoderne i den instrumentspecifikke betjeningsvejledning.

### Begrænsninger i fremgangsmåden

QMS Everolimus-analysen er udviklet alene til nøjagtigt at gendanne kliniske patientprøver og ikke kunstigt tilsatte prøver.

Der må kun bruges QMS Everolimus-kalibratoren og -kontroller sammen med QMS Everolimus-analysen. Der kan ikke opnås nøjagtig kvantitativ bestemmelse af everolimus, medmindre QMS Everolimus-kalibratorsættet **[REF]** (0373860) anvendes til kalibrering af QMS Everolimus-analysen.

Analysen må ikke bruges på patienter, som for nyligt har fået sirolimus (indtil sirolimus-stamforbindelsen og -stofskifteprodukter er godkendt), da analysen krydsreagerer med sirolimus og dets stofskifteprodukter.

Interfererende heterofile antistoffer forekommer med lav hyppighed blandt den almindelige befolkning. I sjældne tilfælde kan patientprøver indeholde heterofile antistoffer. Disse antistoffer kan medføre autoagglutination i mikropartikelreagenset, hvilket kan give uopdagede fejlagtigt lave resultater.

Til diagnostiske formål skal testfundene altid vurderes i forbindelse med patientens anamnese, kliniske undersøgelser og andre fund.

Se afsnittene Prøvetagning og -håndtering og Specifikke ydelsesegenskaber i denne indlægsseddel.

### Forventede værdier

Et generelt terapeutisk område for everolimus i fuldblod er 3-8 ng/ml. Komplexiteten i den kliniske tilstand, individuelle forskelle i sensitiviteten over for immunosuppressive og nefrotoksiske virkninger af everolimus, samtidig indgift af andre immunosuppressive, transplantationstypen, tiden efter transplantationen og en række andre faktorer bidrager til forskellige krav for optimale everolimus-blodniveauer. Individuelle everolimus-værdier kan derfor ikke bruges som eneste indikator for at ændre behandlingsregimen, og der skal foretages en grundig klinisk vurdering af patienten, før der foretages ændringer i behandlingsregimen. Hver bruger skal fastlægge områder baseret på den kliniske erfaring. Terapeutiske områder varierer i henhold til den anvendte metode og skal derfor fastlægges for hver metode. Værdier, der er opnået ved hjælp af forskellige metoder, kan ikke bruges indbyrdes på grund af forskelle i metoderne og krydsreaktivitet med stofskifteprodukter, og korrektionsfaktorer må heller ikke anvendes. Derfor anbefales der en konsekvent brug af én analyse for individuelle patienter. Optimal dosisjustering skal baseres på mere end en enkelt prøve fra laveste niveau.

### Specifikke ydelsesegenskaber

De repræsentative ydelsesresultater, der er opnået i en kommercielt tilgængelig automatisk klinisk kemianalysator, der involverer turbidimetrisk kvantitativ analyse, vises nedenfor.

Ansvarsfraskrivelse: Ikke alle organtransplanterede målgrupper er blevet valideret inden for alle regulerende områder. Se tabellen under afsnittet Tilsigtet anvendelse for ladespecifikke anvendelser.

### Sensitivitet

LOQ (kvantificeringsgrænse) i QMS Everolimus-analysen defineres som den laveste koncentration, hvor acceptabel præcision og gendannelse i analysen observeres (anses ofte som  $\leq 20\%$  CV med  $\pm 15\%$  gendannelse). LOQ blev bestemt til at være 1,3 ng/ml.

### Analyseområde

Analysens område er 1,5 til 20 ng/ml.

### Nøjagtighed

Linearitetsundersøgelser blev udført ved at fortynde en høj patientprøve til koncentrationer over analyseområdet. Fortynderne blev udført med fuldblodshæmolyt. Linearitet ved specifikke fortyndinger blev anset for at være acceptabel, hvis den procentvise gendannelse var  $100 \pm 10$ .

### Linearitet

Teoretisk koncentration (ng/ml)	Gns. af 12 gentagelser	% CV	% gendannelse
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

### Metodesammenligning

Der blev udført en korrelationsundersøgelse ved hjælp af 150 prøver fra nyretransplanterede patienter. Resultaterne fra QMS Everolimus-analysen blev sammenlignet med resultater fra LC/MS. Resultater af Passing-Bablok<sup>9</sup>-regressionsanalysen for undersøgelsen vises nedenfor.

Hældning	1,11
Y-skæringspunkt	-0,005
Korrelationskoefficient (R)	0,96
Antal prøver	150

En anden korrelationsundersøgelse blev udført ved hjælp af 41 prøver fra hjertetransplanterede patienter. QMS Everolimus-analyseresultaterne blev sammenlignet med LC/MS-resultaterne. Resultaterne af Passing-Bablok-regressionsanalysen vises nedenfor.

Hældning	1,00
Y-skæringspunkt	-0,15
Korrelationskoefficient (R)	0,96
Antal prøver	41

En tredje korrelationsundersøgelse blev udført ved hjælp af 111 prøver fra levertransplanterede patienter. QMS Everolimus-analyseresultaterne blev sammenlignet med LC/MS-resultater. Resultaterne af Passing-Bablok-regressionsanalysen vises nedenfor.

Hældning	0,98
Y-skæringspunkt	-0,06
Korrelationskoefficient (R)	0,93
Antal prøver	111

### Præcision

Præcisionen blev bestemt som beskrevet i NCCLS-protokollen EP5-A2.<sup>10</sup>

En kontrol med tre niveauer baseret på humant blod, der indeholder everolimus, og en pulje med patientprøver med tre niveauer blev brugt i undersøgelsen. Hvert niveau blev analyseret som dublet to gange dagligt i 20 dage. Hver kørsel pr. dag blev adskilt med mindst to timer. Dette betyder, at SD samt CV (%) blev beregnet mellem dage, inden for kørslen og samlet. De repræsentative resultater vises nedenfor.

Kontrol	N	Gennemsnit (ng/ml)	Inden for kørslen		Mellem dage		Samlet	
			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

Patientpuljer								
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

### Interfererende stoffer

#### Specificitet

Interferensundersøgelser blev udført ved hjælp af NCCLS-protokol EP7-A som retningslinje.<sup>11,12</sup> Krydsreaktivitet blev testet for de tilgængelige overordnede stofskifteprodukter for everolimus. Anden medicin, der indgives rutinemæssigt med everolimus og endogene stoffer, blev også testet for at bestemme, om disse komponenter påvirker kvantificeringen af everolimus-koncentrationer ved hjælp af QMS Everolimus-analysen.

#### Stofskifteprodukter

Der blev udført undersøgelser for at undersøge krydsreaktiviteten i QMS Everolimus-antiserum over for overordnede everolimus-stofskifteprodukter. De testede forbindelser blev tilføjet i to koncentrationer til humant blodhæmolyt, der indeholdt 5 ng/ml everolimus-lægemiddel og blev testet ved hjælp af QMS Everolimus-analysen. Den procentvise krydsreaktivitet blev beregnet. Resultaterne vises nedenfor:

Testet forbindelse	Testet koncentration (ng/ml)	Gendannet koncentration (ng/ml)	% krydsreaktivitet
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	ID
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

ID = Ikke detekteret

Der blev også foretaget undersøgelser af krydsreaktiviteten i QMS Everolimus-antiserum over for sirolimus og dets overordnede stofskifteprodukter. De testede forbindelser blev tilføjet til det humane blodhæmolyt, der indeholdt 5,5 ng/ml everolimus-lægemiddel, og testet ved hjælp af QMS Everolimus-analysen. Den procentvise krydsreaktivitet blev beregnet. Resultaterne vises nedenfor.

Sirolimus og Sirolimus-stofskifteprodukter			
Testet forbindelse	Testet koncentration (ng/ml)	Gendannet koncentration (ng/ml)	% krydsreaktivitet
Sirolimus	10	9,94	46
Trihydroxy-sirolimus; 7,41-O-didesmethyl sirolimus	90	9,34	4
41-O-desmethyl-hydroxy sirolimus	90	8,55	3
41-O-desmethyl-hydroxy sirolimus; 7-O-desmethyl sirolimus	90	7,29	2
11-hydroxy sirolimus	90	16,43	12
Isomer af 11-hydroxy sirolimus	90	11,00	6
Hydroxy sirolimus	90	6,96	2
N-oxid sirolimus	90	12,10	7
Isomer af hydroxyl sirolimus eller N-oxid sirolimus	90	6,71	1
41-O-desmethyl sirolimus; 32-O-desmethyl sirolimus	30	18,32	45

### Endogene stoffer

De følgende forbindelser resulterede i mindre 10% fejl i påvisningen af everolimus, da de blev testet med QMS Everolimus-analysen ved de angivne koncentrationer. Resultaterne vises nedenfor.

Interfererende stof	Interfererende koncentration	N	Everolimus (ng/ml)	% gendannelse
Bilirubin	60 mg/dl	10	4,45	95,86
Kolesterol	347 mg/dl	3	4,22	101,10
Kreatinin	5 mg/dl	3	5,40	99,60
Gammaglobulin	12 g/dl	3	4,06	92,86
HAMA-type 1*	Normalt humant niveau	3	4,22	102,92
HAMA-type 2*	Normalt humant niveau	3	4,22	95,02
Hæmatokrit	60%	10	4,18	101,89
Rheumafaktor	1.350 IU	3	4,22	101,42
Samlet protein	12 g/dl	3	4,06	105,17
Triglycerid	1.500 mg/dl	3	4,22	100,60
Urinsyre	40 mg/dl	3	4,22	99,53

\*HAMA = humane anti-mus antistoffer

### Krydsreaktivitet mellem lægemidler

Krydsreaktivitet blev testet med lægemidler, der rutinemæssigt administreres sammen med everolimus. Krydsreaktanterne blev analyseret i everolimus-tilsat hæmolysat ved 5-6 ng/ml. Følgende forbindelser blev testet.

Forbindelse	Koncentration testet µg/ml	% krydsreaktivitet
Acetaminophen	200	ID
N-acetylprocainamid	120	ID
Acyclovir	1.000	0,0
Albuterol	0,18	ID
Allopurinol	60	ID
Amikacin	150	0,0
Amphotericin B	100	0,0
Ascorbinsyre	30	ID
Atenolol	40	ID
Azothioprin	10	ID
Bactrim (5:1 sulfamethoxazol: trimethoprim)	525 sulfamethoxazol 45 trimethoprim	0,0
Koffein	100	ID
Captopril	50	0,0
Carbamazepin	120	0,0
Cefaclor	230	ID
Chloramphenicol	250	ID
Cimetidin	100	ID
Ciprofloxacin	250	0,0
Cyclosporin A	1	ID
Digoxin	0,01	-2,0
Disopyramid	30	0,0
Erythromycin	200	0,0
Ethanol	3.500	ID
Fluconazol	75	0,0
Flucytosin	300	0,0
Folinsyre	0,01	ID
Furosemid	100	ID
Ganciclovir	1.000	ID
Gemfibrozil	75	ID
Gentamicin	20	ID
Glipizid	60	ID

Tabel fortsættes

Forbindelse	Koncentration testet µg/ml	% krydsreaktivitet
Glyburid	40	ID
Heparin	16	0,0
Hydralazin	32	ID
Hydroklorotiazid	40	ID
Ibuprofen	400	ID
Insulin	0,0167	1,0
Intralipid	15.000	ID
Isoniazid	70	ID
Isoproterenol HCl	0,06	ID
Itraconazol	17	ID
Kanamycin A	100	ID
Kanamycin B	100	ID
Ketoconazol	10	ID
Labetalol	200	ID
Lidokain	100	ID
Litium	22,2	ID
Lovastatin	4	0,0
Metformin HCl	5.100	ID
Methicillin	240	ID
Methotrexat	910	ID
Metoclopramid	4	ID
Misoprostol	0,015	ID
Morfinsulfat	6	ID
Mycophenolsyre	250	ID
Nadolol	333	ID
Naproxen	1.000	0,0
Niacin	800	ID
Nifedipin	120	0,0
Omeprazol	14	ID
Pantoprazolnatrium	15	0,0
Penicillin G	100	0,0
Phenobarbital	150	ID
Phenytoin	100	0,0
Piperacillin	8	ID
Prazosin	25	ID
Prednison	12	ID
Prednisolon	12	ID
Primidon	100	0,0
Procainamid	25	ID
Propranolol	0,5	ID
Quinidin	100	ID
Ranitidin	200	ID
Rifampin	50	0,0
Salicylsyre	500	ID
Sotrastaurin	40	0,0
Spectinomycin	100	ID
Sulfamethoxazol	400	0,0
Tacrolimus	0,04	1,0
Theophyllin	250	ID
Tobramycin	20	ID

Tabel fortsætt

Forbindelse	Koncentration testet µg/ml	% krydsreaktivitet
Triamteren	600	0,0
Trimethoprim	20	ID
Valganciclovir HCl	36	0,0
Valproinsyre	1.000	0,0
Vancomycin	630	ID
Verapamil	10	ID

ID = Ikke detekterbar. Krydsreaktiviteten anses ikke for at være detekterbar, hvis forskellen mellem prøven med tilsætning og kontrollen er mindre end standardafvigelsen for kontrolreplikaterne.

## Reference

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. Brignon 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.

## Symbolforklaring:

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



Microgenics Corporation  
46500 Kato Road  
Fremont, CA 94538 USA  
Kundesupport og  
teknisk support i USA:  
1-800-232-3342



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



Se opdateringer til indlægssedlen på:  
[www.thermofisher.com/diagnostics](http://www.thermofisher.com/diagnostics)

## Andre lande:

Kontakt den lokale Thermo Fisher Scientific-repræsentant.

© 2019 Thermo Fisher Scientific Inc. Alle rettigheder forbeholdes.

Certican® er et registreret varemærke tilhørende Novartis®. Alle andre varemærker tilhører Thermo Fisher Scientific og dets datterselskaber.

0160060-J-DA  
2019 07

thermo  
scientific