

IVD Solo para diagnóstico in vitro

REF 0373852

Consultar este prospecto detenidamente antes de utilizar el sistema QMS (Quantitative Microsphere System [Sistema de microesferas para análisis cuantitativo]). Deben seguirse las instrucciones incluidas en el prospecto tal y como vienen indicadas. No se garantiza la fiabilidad de los resultados del ensayo si existe cualquier desviación con respecto a las instrucciones contenidas en este prospecto.

Indicaciones

El ensayo QMS® Everolimus está destinado a la determinación cuantitativa de everolimus en sangre completa humana mediante analizadores automáticos de bioquímica clínica.

El ensayo QMS Everolimus está destinado al uso como coadyuvante en el tratamiento de pacientes sometidos a terapia con everolimus en los procedimientos de trasplante de órganos que se indican en el gráfico según cada país. El siguiente diagrama indica mediante una "X" los países en los que está autorizado el uso del medicamento según el tipo de trasplante.

País	Tipo de trasplante			País	Tipo de trasplante		
	Riñón	Corazón	Hígado		Riñón	Corazón	Hígado
Argentina	X	X	X	Libano	X	X	X
Australia	X	X		Lituania	X	X	X
Austria	X	X	X	Luxemburgo	X	X	X
Baréin	X	X	X	Malasia	X	X	
Bélgica	X	X	X	Malta	X	X	X
Brasil	X	X	X	Países Bajos	X	X	X
Bulgaria	X	X	X	Nueva Zelanda	X	X	X
Canadá	X			Noruega	X	X	X
Chile	X	X	X	Omán	X	X	X
Colombia	X	X		Perú	X	X	
Costa Rica	X	X	X	Filipinas	X	X	X
Chipre	X	X	X	Polonia	X	X	X
República Checa	X	X	X	Portugal	X	X	X
Dinamarca	X	X	X	Catar	X	X	
República Dominicana	X	X		Rumanía	X	X	X
Ecuador	X	X		Rusia	X	X	
Egipto	X	X	X	Arabia Saudí	X	X	X
Estonia	X	X	X	Singapur	X	X	X
Finlandia	X	X	X	Eslovaquia	X	X	X
Francia	X	X	X	Eslovenia	X	X	X
Alemania	X	X	X	Sudáfrica	X	X	X
Grecia	X	X	X	Corea del Sur	X	X	X
Hong Kong	X	X	X	España	X	X	X
Hungría	X	X	X	Suecia	X	X	X
Islandia	X	X	X	Suiza	X	X	X
India	X	X		Taiwán	X	X	X
Italia	X	X	X	Tailandia	X	X	X
Jordania	X	X		Turquía	X	X	X
Kuwait	X	X		Venezuela	X	X	
Letonia	X	X	X				

Resumen y explicación de la prueba

Everolimus es un inmunosupresor macrólido derivado del fármaco natural rapamicina mediante modificación química. La rapamicina produce ciertas cepas de *Streptomyces hygroscopicus*.¹

Las estrategias de tratamiento inmunosupresor están dirigidas a la prevención de la activación y/o proliferación de células T. El everolimus actúa como inhibidor de la proliferación. A nivel celular, el everolimus inhibe, en general, la proliferación celular mediada por factores de crecimiento, independientemente del linaje celular o del factor de crecimiento implicado. La inhibición es reversible, ya que everolimus no es un compuesto citotóxico. Everolimus inhibe la respuesta de las células T a los factores de crecimiento, deteniendo la expansión clónica de las células T activadas mediante la inhibición de las fases G1 a S.³ Los inhibidores de la calcineurina, la ciclosporina (CsA) y el tacrolimus, evitan la activación de células T inhibiendo la transición de la fase G0 a la G1. Los distintos modos de acción de everolimus y de los inhibidores de calcineurina, como la ciclosporina, proporcionan fundamentos suficientes para sugerir una posible sinergia farmacodinámica.^{1,3}

Se recomienda monitorizar las concentraciones de everolimus para ayudar en el tratamiento de pacientes con un uso clínico de everolimus.^{4,5} El medio preferente es la sangre completa, porque a concentraciones terapéuticas el compuesto everolimus se distribuye predominantemente en los eritrocitos. Para medir la concentración de everolimus en sangre se ha utilizado cromatografía líquida junto con espectrometría de masas.⁶⁻⁸

Fundamentos del procedimiento

El ensayo QMS Everolimus es un inmunoensayo turbidimétrico homogéneo potenciado mediante partículas. El ensayo está basado en la competencia que existe entre el fármaco presente en la muestra y el que recubre la micropartícula por los sitios de unión de los anticuerpos del reactivo para anticuerpos de everolimus. El reactivo formado por micropartículas recubiertas de everolimus se aglutina rápidamente en presencia del reactivo anti-everolimus y en ausencia de cualquier fármaco competidor en la muestra. El índice de cambio de la absorbancia se mide mediante espectrofotometría. Cuando se añade una muestra que contiene everolimus, se inhibe parcialmente la reacción de aglutinación, ralentizando así la tasa de cambio de la absorbancia. Se puede obtener una curva clásica de inhibición de la aglutinación dependiente de la concentración, utilizando la tasa máxima de aglutinación a la menor concentración de everolimus, y la menor tasa de aglutinación a la máxima concentración de everolimus.

Reactivos

QMS Everolimus se presenta en un kit que consta de tres reactivos líquidos, listos para su uso, que contiene:

REF 0373852

Reactivo 1 1 x 22 mL
Reactivo 2 1 x 8 mL

PRE Reactivo de precipitación 1 x 8 mL

Materiales necesarios, pero no incluidos

REF Descripción del kit

0373860 Calibradores CAL A-F de QMS Everolimus: 1 x 3,0 mL
0373878 Controles de QMS Everolimus niveles 1-3: 1 x 3,0 mL
Metanol (de grado HPLC)

Compuestos reactivos

INGRED	Compuesto	Concentración
Reactivo 1	Antisuero anti-IgM (cabra)	≤3,5%
	Albúmina de suero humano (HSA)	≤1,0%
	Anticuerpo policlonal contra everolimus (conejo)	<1,0%
Reactivo 2	Azida sódica	≤0,09%
	Micropartículas recubiertas de everolimus	<0,6%
	Azida sódica	≤0,09%
PRE	Sulfato de cobre (II)	≤6,4%
	Azida sódica	≤0,09%

Manipulación y almacenamiento de reactivos

- Reactivo 1, Reactivo 2, y **PRE** listos para su uso.
- Invertir varias veces antes del uso para evitar que se formen burbujas.
- Eliminar las burbujas de aire que haya en el frasco de reactivo utilizando una varilla o un bastoncillo nuevos. Otra posibilidad es dejar que el reactivo repose a la temperatura de almacenamiento adecuada para que las burbujas se disipen. Para minimizar la pérdida de volumen de líquido, no utilizar pipetas de transferencia para quitar las burbujas.
- Cuando el frasco de reactivo Reactivo 1 o Reactivo 2 se gaste, reemplazar ambos reactivos y comprobar la calibración con al menos dos niveles de controles conforme a lo dispuesto en los requisitos de control de calidad de su laboratorio. Si los controles dan como resultado valores fuera de los límites aceptables, puede que se necesite recalibrar.
- Consultar la hoja de parámetros del sistema para el ensayo, específica del analizador, para obtener información específica del sistema.
- En caso de vertido accidental, limpiar y desechar el material según los procedimientos normalizados de trabajo del laboratorio, y las normativas locales y nacionales.
- Si se observan daños en el embalaje en el momento de la entrega, debe ponerse en contacto con su representante de asistencia técnica (consultar la última página de este prospecto).

⚠ ATENCIÓN: Las burbujas de reactivo pueden interferir en la adecuada detección del nivel de reactivo en el frasco, provocando una succión insuficiente de reactivo que podría afectar a los resultados.

²⁰ ⁸ Los reactivos sin abrir son estables hasta su fecha de caducidad, si se almacenan a una temperatura de entre 2 y 8 °C. **No congelar los reactivos ni exponerlos a temperaturas superiores a 32 °C.**

☀ La luz puede afectar a la estabilidad de Reactivo 2. Guardar los reactivos alejados de la luz.

⚠ Advertencias y precauciones

Para uso en diagnóstico in vitro. No mezclar materiales de lotes de distinto número. Evítense utilizar muestras incompletas. El uso de cantidades mayores de anticoagulante podría dar resultados erróneos.

ATENCIÓN: Este producto contiene compuestos de origen humano y/u otros componentes potencialmente infecciosos. Los compuestos procedentes de sangre humana se han probado mediante métodos aprobados por la FDA y se ha comprobado que no son reactivos para el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), para el VIH-1 y VIH-2, y para el VCH. Ningún método de análisis disponible puede ofrecer la seguridad total de que los productos derivados de material de origen humano o de microorganismos inactivados no vayan a transmitir infecciones. Por tanto, se recomienda que todos los materiales de origen humano se consideren potencialmente infecciosos, y que se manipulen adoptando las correspondientes medidas de bioseguridad.

PELIGRO: QMS Everolimus Reactivo 1 contiene $\leq 3,5\%$ de anticuerpo anti-IgM (cabra) suero y $\leq 1,0\%$ de anticuerpo policlonal de conejo.

H317 - Puede provocar una reacción alérgica en la piel.

H334 - Puede provocar síntomas de alergia o asma, o dificultades respiratorias en caso de inhalación.

Evitar respirar los vapores o la neblina. Las prendas de trabajo contaminadas no podrán sacarse del lugar de trabajo. Llevar guantes de protección/ protección para los ojos/máscara de protección. En caso de ventilación insuficiente, llevar equipo de protección respiratoria. En caso de contacto con la piel: Lavar la zona con abundante agua y jabón. EN CASO DE INHALACIÓN: Si la víctima respira con dificultad, transpórtela al exterior y manténgala en reposo en una posición en la que respire con comodidad. En caso de irritación o erupción de la piel: Buscar asesoramiento o asistencia médica inmediata. En caso de experimentar síntomas de dificultad respiratoria: Llamar a un CENTRO DE TOXICOLOGÍA o a un médico. Lavar las prendas contaminadas antes de volver a usarlas. Eliminar el contenido/el recipiente en un lugar que esté en conformidad con las normativas locales, regionales, nacionales e internacionales.

ADVERTENCIA: QMS Everolimus [REF] contiene $\leq 6,4\%$ de sulfato de cobre (II) y $\leq 0,09\%$ de azida sódica.

H400 - Muy tóxico para los organismos acuáticos.

H410 - Muy tóxico para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos.

No dispersar en el medio ambiente. Recoger los vertidos. Eliminar el contenido/el recipiente en un lugar que esté en conformidad con las normativas locales, regionales, nacionales e internacionales.

Los reactivos utilizados en los componentes del ensayo contienen $\leq 0,09\%$ de azida sódica. Evítase el contacto con la piel y las membranas mucosas. Consulte las precauciones adicionales, las instrucciones de manipulación y el tratamiento en caso de exposición accidental en la Hoja de datos de seguridad.

Recogida y manipulación de muestras

Para el ensayo QMS Everolimus se pueden utilizar los siguientes tubos de recogida de muestras:

	Vidrio	Plástico
Sangre completa	EDTA (K ₂)	EDTA (K ₂)

No se han validado otros tubos de recogida de muestras para su uso con el ensayo QMS Everolimus. Debe seguir las indicaciones de procesamiento del fabricante para todos los tubos de recogida de muestras.

Utilizar muestras incompletas puede dar resultados erróneos. Las muestras pueden guardarse hasta 3 días a una temperatura de 2 a 8 °C. Si las pruebas van a realizarse pasados más de 3 días, deben congelarse las muestras (a -20 ± 5 °C) hasta un máximo de 28 días antes de analizarse. La luz puede afectar a la estabilidad de las muestras. Mantener las muestras alejadas de la luz. Obtener las muestras del ensayo QMS Everolimus justo antes de una dosis (valor mínimo de concentración), para confirmar que se ha prescrito una dosis suficiente. La concentración mínima es la más indicativa del nivel terapéutico de everolimus.²

Procedimiento

Procedimiento de extracción para muestras, calibradores y controles.

Deben procesarse los extractos inmediatamente después de su obtención.

1. Preparar los tubos de microcentrifuga para la extracción de las muestras, calibradores y controles.
2. Los calibradores, los controles y las muestras deben descongelarse completamente y alcanzar la temperatura ambiente antes de extraerlos. Invertir los pocillos con las muestras, calibradores y controles para que se mezcle su contenido.
3. Pipetear exactamente 300 µL de cada calibrador, control o muestra en el tubo de microcentrifuga correspondiente.
4. Añadir 350 µL exactos de metanol en cada tubo de microcentrifuga.
5. Pipetear exactamente 50 µL de reactivo de precipitación QMS Everolimus en cada tubo de microcentrifuga.
6. Tapar inmediatamente todos los tubos de microcentrifuga para evitar la evaporación. Después, mezclar vigorosamente/agitar en el vórtex a máxima velocidad durante al menos 35 segundos. Nota: Puede que sea necesario invertir el tubo y volver a mezclar para garantizar una mezcla completa. Después de mezclar, el color de la mezcla debería haber cambiado de rojo a marrón.
7. Colocar los tubos en una microcentrifuga y centrifugar durante al menos 8 minutos a 13.400 x g.
8. Después de centrifugar, decantar el sobrenadante en recipientes de muestras adecuados. Evítase transferir partículas y burbujas. Cargar los recipientes en el instrumento.
9. Iniciar inmediatamente la calibración del analizador o el proceso de ensayo para minimizar la evaporación de la muestra.
10. Desechar todos los extractos durante el análisis. Analizar de nuevo las muestras requiere extractos frescos.

Uso de los códigos de barras

Las etiquetas de los reactivos tienen un sistema de código de barras único que la mayoría de analizadores ignoran si no reconocen. Si el analizador muestra un código de error, coloque el código de barras sobre una cinta de un color sólido. Póngase en contacto con el servicio técnico si necesitase asistencia.

Procedimiento de ensayo

El ensayo se realiza a una longitud de onda de 700 nm. Para obtener una descripción detallada de cómo realizar y calibrar un ensayo, consultar el manual de instrucciones específico del instrumento.

Procedimiento de dilución de muestras

Emplear QMS Everolimus CAL A (0,0 ng/mL) para diluir manualmente las muestras fuera del intervalo lineal del ensayo.

Protocolo de dilución manual

Se pueden diluir manualmente las muestras de pacientes que tengan concentraciones de everolimus mayores de 20 ng/mL diluyendo la muestra del paciente con QMS Everolimus CAL A (0,0 ng/mL) en una proporción 1:1 antes de extraer la muestra. Debe diluirse de forma que el resultado de la muestra diluida ofrezca una sensibilidad mayor que la del ensayo, que es de 1,5 ng/mL. La concentración obtenida deberá multiplicarse entonces por el factor de dilución manual para obtener la concentración final de muestra.

Concentración final de muestra = Concentración obtenida x Factor de dilución manual

$$\text{Factor de dilución manual} = \frac{(\text{Volumen de muestra} + \text{Volumen de CAL A})}{\text{Volumen de muestra}}$$

Calibración

El ensayo QMS Everolimus debe calibrarse utilizando un método de calibración completa (6 puntos). Para realizar una calibración completa, realizar las pruebas con los calibradores QMS Everolimus A,B,C,D,E, y F por duplicado. Se requiere calibrar con cada nuevo número de lote. Verificar la curva de calibración con al menos dos niveles de controles, según lo dispuesto en los requisitos de control de calidad de su laboratorio. Si los controles ofrecen resultados fuera de los límites aceptables, deberán adoptarse las medidas correctivas que procedan.

Nota: Everolimus CAL A es el blanco de calibración de este ensayo.

Control de calidad

Consultar los procedimientos normalizados de trabajo y/o el plan de garantía de calidad de su laboratorio para conocer todos los requisitos de control de calidad adicionales y las posibles medidas correctivas. Todos los requisitos de control de calidad deberán realizarse conforme a lo dispuesto en las normativas locales, regionales y/o nacionales así como conforme a los requisitos de acreditación vigentes. Cada laboratorio deberá establecer sus propios intervalos de control y frecuencias de calibración.

Requisitos recomendados de control para el ensayo QMS Everolimus:

- Deberán procesarse un mínimo de dos niveles de controles correspondientes al intervalo de decisión médica para el control de los lotes de extracción, con la frecuencia que sea necesaria.
- Si se necesita monitorizar los controles de manera más frecuente, se recomienda seguir los procedimientos de control de calidad establecidos en su laboratorio.
- Si los resultados del control de calidad no están dentro de unos valores aceptables definidos por su laboratorio, los valores de los pacientes podrían no ser los correctos, y deberán adoptarse las medidas correctivas que procedan.

Resultados

Los resultados del ensayo QMS Everolimus se dan en ng/mL.

Como con todas las determinaciones de analitos, el valor de everolimus debería utilizarse junto con toda la información disponible de las evaluaciones clínicas y demás procedimientos diagnósticos

Códigos de resultados erróneos

Algunos resultados pueden contener códigos de resultados erróneos. Consultar el manual de instrucciones específico del instrumento para obtener una descripción detallada de los códigos de error.

Limitaciones del procedimiento

El ensayo QMS Everolimus se ha diseñado exclusivamente para muestras clínicas de pacientes y no para muestras obtenidas de manera artificial.

Usar únicamente calibradores y controles QMS Everolimus con el ensayo QMS Everolimus. No se puede obtener una determinación cuantitativa exacta de everolimus si no se utiliza el correspondiente juego de calibradores QMS Everolimus [REF] (0373860) con el ensayo QMS Everolimus.

No utilizar el ensayo con muestras de pacientes a los que se les haya administrado recientemente sirolimús (hasta que el componente principal de sirolimús y sus metabolitos se hayan eliminado completamente) ya que el ensayo puede producir reacciones cruzadas con el sirolimús y sus metabolitos.

Pueden aparecer anticuerpos heterófilos interferentes, con poca frecuencia, en la población general. Se observan muy pocos casos de muestras de pacientes que contienen anticuerpos heterófilos. Estos anticuerpos pueden provocar la autoaglutinación de las micropartículas de reactivo, que da lugar a resultados bajos incorrectos que no se detectan.

Para fines diagnósticos, los hallazgos de la prueba deberán siempre tenerse en cuenta junto con la historia médica del paciente, los exámenes clínicos y otros hallazgos.

Consultar las secciones Recogida y manipulación de muestras y Características de rendimiento específicas, incluidas en este prospecto.

Valores esperados

El intervalo terapéutico para everolimus en sangre completa es de 3 a 8 ng/mL. La complejidad del cuadro clínico del paciente, las diferencias individuales en la sensibilidad frente a los efectos inmunosupresores y nefrotóxicos del everolimus, la coadministración de otros inmunosupresores, el tipo de trasplante, la duración del periodo postoperatorio, y toda una serie de demás factores contribuyen a la necesidad de utilizar diferentes requisitos para obtener unos niveles sanguíneos óptimos de everolimus. Por tanto, los valores individuales de everolimus no pueden usarse como único indicador para realizar cambios en las pautas de tratamiento, y deberá evaluarse clínicamente a cada paciente de forma exhaustiva antes de realizar cualquier cambio en la pauta de tratamiento del mismo. Cada usuario deberá establecer los intervalos que considere basándose en su experiencia clínica. Los intervalos terapéuticos varían dependiendo del método utilizado, y por tanto deberán establecerse para cada método. Los valores obtenidos mediante diferentes métodos no pueden usarse de manera intercambiable, dadas las diferencias metodológicas y la reactividad cruzada con los metabolitos, ni tampoco deben emplearse factores de corrección. Así, se recomienda utilizar un único ensayo para cada paciente. El ajuste de la dosis óptima se debe basar en más de una muestra de concentración mínima

Características de rendimiento específicas

A continuación se muestran resultados representativos del rendimiento obtenidos de un analizador automático de la bioquímica clínica disponible comercialmente, que utiliza un análisis turbidimétrico cuantitativo.

Exención de responsabilidad: No todas las poblaciones de trasplante de órganos han sido validadas en todas las regiones regulatorias. Consultar la tabla de la sección Indicaciones para ver los usos específicos de cada país.

Sensibilidad

El límite de determinación cuantitativa (LOQ) del ensayo QMS Everolimus se define como la mínima concentración a la que resulta aceptable la precisión interensayo y se observa recuperación (a menudo se considera $\leq 20\%$ CV con $\pm 15\%$ de recuperación). Se determinó un LOQ de 1,3 ng/mL.

Intervalo del ensayo

El intervalo del ensayo va de 1,5 a 20 ng/mL.

Precisión

Se realizaron estudios de linealidad diluyendo muestras con concentraciones elevadas procedentes de pacientes hasta lograr concentraciones dentro del intervalo del ensayo. Se realizaron las diluciones con hemolizado de sangre completa. Se consideró que la linealidad era aceptable si el porcentaje de recuperación era de 100 ± 10 .

Linealidad

Concentración teórica (ng/mL)	Promedio de 12 Reps	% CV	% de recuperación
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

Comparación de métodos

Se realizó un estudio de correlación utilizando 150 muestras de pacientes con trasplante renal. Se compararon los resultados del ensayo QMS Everolimus con los de la cromatografía líquida y espectrometría de masas (LC/MS). A continuación se muestran los resultados del análisis de regresión Passing-Bablok^a para el estudio.

Pendiente	1,11
Intersección en Y	-0,005
Coefficiente de correlación (R)	0,96
Número de muestras	150

Se realizó un segundo estudio de correlación utilizando 41 muestras de pacientes con trasplante de corazón. Se compararon los resultados del ensayo QMS Everolimus con los de la LC/MS. A continuación se muestran los resultados del análisis de regresión Passing-Bablok para el estudio.

Pendiente	1,00
Intersección en Y	-0,15
Coefficiente de correlación (R)	0,96
Número de muestras	41

Se realizó un tercer estudio de correlación utilizando 111 muestras de pacientes de trasplante de hígado. Se compararon los resultados del ensayo QMS Everolimus con los de la LC/MS. Los resultados del análisis de regresión Passing-Bablok del estudio se muestran a continuación.

Pendiente	0,98
Intersección en Y	-0,06
Coefficiente de correlación (R)	0,93
Número de muestras	111

Precisión

La precisión se determinó según se describe en el protocolo NCCLS EP5-A2.¹⁰

En el estudio se utilizó un control basado en sangre humana a tres niveles de concentración con everolimus, y un conjunto de muestras de pacientes a tres niveles de concentración. Cada nivel se analizó por duplicado, dos veces al día durante 20 días. Las series realizadas el mismo día se separaron al menos dos horas entre sí. Se calcularon las medias, interdía, intraensayo y la SD y el % de CV totales. A continuación se muestran los resultados representativos del estudio.

Control	N	Media (ng/mL)	Intraensayo		Interdía		Total	
			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
Conjuntos de pacientes								
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

Sustancias interferentes

Especificidad

Se realizaron estudios de interferencia utilizando como guía el protocolo NCCLS EP7-A.^{11,12} Se analizó la reactividad cruzada para los principales metabolitos disponibles de everolimus. También se analizaron otras medicaciones administradas normalmente con everolimus, así como sustancias endógenas, para determinar si estos compuestos pueden afectar a la determinación cuantitativa del ensayo QMS Everolimus.

Metabolitos

Se llevaron a cabo estudios para analizar la reactividad cruzada del antisuero QMS Everolimus con los principales metabolitos de everolimus. Los compuestos que había que analizar se añadieron en dos concentraciones a hemolizado de sangre humana con 5 ng/mL de everolimus, y se analizaron utilizando el ensayo QMS Everolimus. Se calculó el porcentaje de reactividad cruzada. Los resultados se muestran a continuación:

Compuesto analizado	Concentración analizada (ng/mL)	Concentración recuperada (ng/mL)	% de reactividad cruzada
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 = no detectado

Además, se realizaron estudios para examinar la reactividad cruzada del antisuero QMS Everolimus con sirolimús y sus principales metabolitos. Los compuestos analizados se añadieron al hemolizado de sangre humana con 5,5 ng/mL de everolimus y se analizaron empleando el ensayo QMS Everolimus. Se calculó el porcentaje de reactividad cruzada. Los resultados se muestran a continuación.

Sirolimús y sus metabolitos			
Compuesto analizado	Concentración analizada (ng/mL)	Concentración recuperada (ng/mL)	% de reactividad cruzada
Sirolimús	10	9,94	46
Trihidroxi-sirolimús; 7,41-O-didesmetil sirolimús	90	9,34	4
41-O-desmetil-hidroxi sirolimús	90	8,55	3
41-O-desmetil-hidroxi sirolimús; 7-O-desmetil sirolimús	90	7,29	2
11-hidroxi sirolimús	90	16,43	12
Isómero de 11-hidroxi sirolimús	90	11,00	6
Hidroxi sirolimús	90	6,96	2
N-óxido sirolimús	90	12,10	7
Isómero de hidroxil sirolimús o N-óxido sirolimús	90	6,71	1
41-O-desmetil sirolimús; 32-O-desmetil sirolimús	30	18,32	45

Sustancias endógenas

Los compuestos siguientes, al analizarlos con el ensayo QMS Everolimus a las concentraciones indicadas, dieron menos de un 10% de error en la detección de everolimus. Los resultados se muestran a continuación.

Sustancia interferente	Concentración de sustancia interferente	N	Everolimus (ng/mL)	% de recuperación
Bilirrubina	60 mg/dL	10	4,45	95,86
Colesterol	347 mg/dL	3	4,22	101,10
Creatinina	5 mg/dL	3	5,40	99,60
Gammaglobulina	12 g/dL	3	4,06	92,86
HAMA tipo 1*	Normal a nivel humano	3	4,22	102,92
HAMA tipo 2*	Normal a nivel humano	3	4,22	95,02
Hematocrito	60%	10	4,18	101,89
Factor reumatoide	1.350 UI	3	4,22	101,42
Proteína total	12 g/dL	3	4,06	105,17
Triglicéridos	1.500 mg/dL	3	4,22	100,60
Ácido úrico	40 mg/dL	3	4,22	99,53

*HAMA = anticuerpos humanos contra antígenos murinos

Reactividad cruzada de medicamentos

Se analizó la reactividad cruzada con medicamentos que se administran habitualmente junto con everolimus. Se analizaron los compuestos que tuvieron reacciones cruzadas en un hemolizado con everolimus a concentración de 5-6 ng/mL. Se analizaron los compuestos siguientes.

Compuesto	Concentración analizada (µg/mL)	% de reactividad cruzada
Paracetamol	200	ND
N-acetilprocainamida	120	ND
Aciclovir	1.000	0,0
Albuterol	0,18	ND
Alopurinol	60	ND
Amikacina	150	0,0
Anfotericina B	100	0,0
Ácido ascórbico	30	ND
Atenolol	40	ND
Azotiopreno	10	ND
Bactrim (5:1 Sulfametoxazol: Trimetoprima)	525 Sulfametoxazol 45 Trimetoprima	0,0
Cafeína	100	ND
Captopril	50	0,0
Carbamazepina	120	0,0
Cefaclor	230	ND

Tabla (continuación)

Compuesto	Concentración analizada (µg/mL)	% de reactividad cruzada
Cloranfenicol	250	ND
Cimetidina	100	ND
Ciprofloxacino	250	0,0
Ciclosporina A	1	ND
Digoxina	0,01	-2,0
Disopiramida	30	0,0
Eritromicina	200	0,0
Etanol	3.500	ND
Fluconazol	75	0,0
Flucitosina	300	0,0
Ácido fólico	0,01	ND
Furosemida	100	ND
Ganciclovir	1.000	ND
Gemfibrozilo	75	ND
Gentamicina	20	ND
Glipizida	60	ND
Gliburida	40	ND
Heparina	16	0,0
Hidralacina	32	ND
Hidroclorotiazida	40	ND
Ibuprofeno	400	ND
Insulina	0,0167	1,0
Intralipid	15.000	ND
Isoniazida	70	ND
Isoproterenol clorhidrato	0,06	ND
Itraconazol	17	ND
Kanamicina A	100	ND
Kanamicina B	100	ND
Cetoconazol	10	ND
Labetalol	200	ND
Lidocaína	100	ND
Litio	22,2	ND
Lovastatina	4	0,0
Metformina clorhidrato	5.100	ND
Meticilina	240	ND
Metotrexato	910	ND
Metoclopramida	4	ND
Misoprostol	0,015	ND
Sulfato de morfina	6	ND
Ácido micofenólico	250	ND
Nadolol	333	ND
Naproxeno	1.000	0,0
Niacina	800	ND
Nifedipina	120	0,0
Omeprazol	14	ND
Pantoprazol sódico	15	0,0
Penicilina G	100	0,0
Fenobarbital	150	ND
Fenitoína	100	0,0
Piperacilina	8	ND

Tabla (continuación)

Compuesto	Concentración analizada (µg/mL)	% de reactividad cruzada
Prazosina	25	ND
Prednisona	12	ND
Prednisolona	12	ND
Primidona	100	0,0
Procainamida	25	ND
Propranolol	0,5	ND
Quinidina	100	ND
Ranitidina	200	ND
Rifampina	50	0,0
Ácido salicílico	500	ND
Sotrasaurina	40	0,0
Espectinomicina	100	ND
Sulfametoxazol	400	0,0
Tacrolímús	0,04	1,0
Teofilina	250	ND
Tobramicina	20	ND
Triamtereno	600	0,0
Trimetoprima	20	ND
Clorhidrato de valganciclovir	36	0,0
Ácido valproico	1.000	0,0
Vancomicina	630	ND
Verapamilo	10	ND

ND = No detectable. Se considera que la reactividad cruzada es no detectable si la diferencia entre la muestra enriquecida y el control es menor que la desviación estándar de las muestras idénticas del control.

Bibliografía

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.

Glosario:

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



Microgenics Corporation
46500 Kato Road
Fremont, CA 94538 USA
Servicio al cliente y asistencia
técnica en EE.UU.
1-800-232-3342



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



Para obtener actualizaciones de prospectos, visite:
www.thermofisher.com/diagnostics

Otros países:

Póngase en contacto con su representante local de Thermo Fisher Scientific.

© 2019 Thermo Fisher Scientific, Inc. Todos los derechos reservados.

Certican® es una marca registrada de Novartis®. Todas las demás marcas son propiedad de Thermo Fisher Scientific y de sus empresas subsidiarias.

0160060-3-ES
2024 01

thermo
scientific