

IVD Réservé à un usage diagnostique in vitro

REF 0373852

Lire attentivement cette notice avant toute utilisation du Quantitative Microsphere System (QMS) et suivre rigoureusement les instructions qui y figurent. La fiabilité des résultats de dosage ne pourra être garantie en cas de non-respect des consignes d'utilisation présentées dans cette notice.

Utilisation prévue

Le dosage QMS® Everolimus est destiné à déterminer la quantité d'évérolimus dans le sang total humain sur des analyseurs automatiques de chimie clinique.

Le dosage QMS Everolimus est destiné à aider la prise en charge des patients suivant un traitement par évérolimus pour les procédures de transplantation d'organes indiquées dans le tableau pour chaque pays spécifique. Dans le tableau ci-dessous, les cases marquées d'une croix indiquent les pays où le médicament a été administré pour une transplantation donnée.

Pays	Transplantation			Pays	Transplantation		
	Rein	Coeur	Foie		Rein	Coeur	Foie
Argentine	X	X	X	Liban	X	X	X
Australie	X	X		Lituanie	X	X	X
Autriche	X	X	X	Luxembourg	X	X	X
Bahreïn	X	X	X	Malaisie	X	X	
Belgique	X	X	X	Malte	X	X	X
Brésil	X	X	X	Pays-Bas	X	X	X
Bulgarie	X	X	X	Nouvelle-Zélande	X	X	X
Canada	X			Norvège	X	X	X
Chili	X	X	X	Oman	X	X	X
Colombie	X	X		Pérou	X	X	
Costa Rica	X	X	X	Philippines	X	X	X
Chypre	X	X	X	Pologne	X	X	X
République tchèque	X	X	X	Portugal	X	X	X
Danemark	X	X	X	Qatar	X	X	
République dominicaine	X	X		Roumanie	X	X	X
Équateur	X	X		Russie	X	X	
Égypte	X	X	X	Arabie saoudite	X	X	X
Estonie	X	X	X	Singapour	X	X	X
Finlande	X	X	X	Slovaquie	X	X	X
France	X	X	X	Slovénie	X	X	X
Allemagne	X	X	X	Afrique du Sud	X	X	X
Grèce	X	X	X	Corée du Sud	X	X	X
Hong Kong	X	X	X	Espagne	X	X	X
Hongrie	X	X	X	Suède	X	X	X
Islande	X	X	X	Suisse	X	X	X
Inde	X	X		Taiwan	X	X	X
Italie	X	X	X	Thaïlande	X	X	X
Jordanie	X	X		Turquie	X	X	X
Koweït	X	X		Vénézuéla	X	X	
Lettonie	X	X	X				

Résumé et explication du test

L'évérolimus est un macrolide immunosuppresseur obtenu à partir de la modification chimique d'un produit naturel, la rapamycine. La rapamycine est produite par certaines souches de streptomyces hygroscopicus.¹

Les traitements immunosuppresseurs ont pour objectif d'empêcher l'activation et/ou la prolifération des cellules T. L'évérolimus est un inhibiteur de la prolifération des cellules T. Au niveau cellulaire, l'évérolimus inhibe de manière générale la prolifération des cellules stimulées par des facteurs de croissance, quels que soient la lignée cellulaire ou le facteur de croissance. Cette inhibition est réversible dans la mesure où l'évérolimus n'est pas un composé cytotoxique. L'évérolimus inhibe la réponse des cellules T aux facteurs de croissance et empêche leur expansion clonale en bloquant le cycle cellulaire de la phase G1 à la phase S.³

Les inhibiteurs de calcineurine, la ciclosporine (CsA) et le tacrolimus, préviennent l'activation des cellules T en empêchant la transition de la phase G0 à la phase G1. Les différents modes d'action de l'évérolimus et des inhibiteurs de la calcineurine tels que la ciclosporine étayent la thèse d'une synergie pharmacodynamique.^{1,3}

Il est recommandé de surveiller les concentrations d'évérolimus dans le sang afin de mieux pouvoir contrôler les patients suivant un traitement clinique avec ce médicament.^{4,5} Il est également préférable d'analyser le sang total, étant donné que, en concentrations thérapeutiques, le composé est principalement réparti dans les érythrocytes. Une chromatographie liquide et une spectrométrie de masse ont été utilisées pour mesurer la concentration d'évérolimus dans le sang.^{6,8}

Méthodologie du test

Le dosage QMS Everolimus est un dosage immunologique et turbidimétrique homogène, mesuré par la technique PETIA (particle-enhanced turbidimetric immunoassay). Le dosage est basé sur la compétition entre le médicament présent dans l'échantillon et la substance médicamenteuse enrobant une microparticule, pour les sites de liaison de l'anticorps du réactif à base d'anticorps contre l'évérolimus. La microparticule réactive enrobée d'évérolimus s'agglutine rapidement en présence du réactif de l'anticorps anti-évérolimus et en l'absence de tout médicament concurrent dans l'échantillon. La vitesse de changement du facteur d'absorption se mesure par photométrie. Lors de l'ajout d'un échantillon contenant de l'évérolimus, la réaction d'agglutination est partiellement inhibée, ralentissant ainsi la vitesse de changement du facteur d'absorption. On peut obtenir une courbe d'inhibition d'agglutination classique dépendante de la concentration avec une vitesse maximale d'agglutination pour la concentration en évérolimus la plus basse et une vitesse minimale d'agglutination pour la concentration d'évérolimus la plus élevée.

Réactifs

Le kit QSM Everolimus est livré sous forme de trois réactifs liquides prêt à l'emploi, contenant :

REF 0373852	
Réactif 1	1 x 22 ml
Réactif 2	1 x 8 ml
PRE Réactif de précipitation	1 x 8 ml

Matériaux nécessaires mais non fournis

REF	Description du kit
0373860	Étalons QMS Everolimus CAL A-F : 1 x 3,0 ml
0373878	Niveaux de contrôle 1-3 du QMS Everolimus : 1 x 3,0 ml
	Méthanol (qualité HPLC)

Ingrédients réactifs

INGRED	Ingrédient	Concentration
Réactif 1	Antisérums IgM (chèvre)	≤3,5 %
	Albumine de sérum humain (HSA)	≤1,0 %
	Anticorps polyclonaux anti-évérolimus (lapin)	<1,0 %
	Azoture de sodium	≤0,09 %
Réactif 2	Microparticules enrobées d'évérolimus	<0,6 %
	Azoture de sodium	≤0,09 %
	Sulfate de cuivre (II)	≤6,4 %
PRE	Azoture de sodium	≤0,09 %

Manipulation et stockage des réactifs

- Réactif 1, Réactif 2 et **PRE** prêts à l'emploi
- Avant toute utilisation, retourner plusieurs fois les flacons en évitant la formation de bulles.
- Le cas échéant, éliminer les bulles d'air présentes dans la cartouche du réactif avec un nouvel applicateur. On peut également laisser reposer le réactif à la température de stockage appropriée pour permettre aux bulles de se dissiper. Afin de limiter la perte de volume, ne pas utiliser de pipette de transfert pour éliminer les bulles
- Lorsque la cartouche du réactif Réactif 1 ou Réactif 2 est vide, remplacer les deux cartouches et vérifier l'étalonnage en procédant au minimum à deux niveaux de vérification, conformément aux procédures de contrôle qualité établies dans votre laboratoire. Si les résultats des contrôles se situent en dehors des plages acceptables, un nouvel étalonnage peut s'avérer nécessaire.
- Pour de plus amples informations sur le système, se reporter à la liste des paramètres de dosage du système pour l'analyseur.
- En cas de déversement accidentel, nettoyer et éliminer le matériel conformément à la procédure opérationnelle permanente de votre laboratoire et aux réglementations locales et nationales.
- Si le colis est endommagé lors de la réception, contacter le représentant de votre service d'assistance technique (voir la dernière page de cette notice).

ATTENTION : les bulles du réactif peuvent interférer avec la détection réelle du taux de réactif dans la cartouche, provoquant une aspiration de réactif insuffisante susceptible d'affecter les résultats.

Les réactifs non ouverts sont stables jusqu'à la date de péremption indiquée s'ils sont conservés à une température comprise entre 2 °C et 8 °C. **Ne pas congeler les réactifs ni les exposer à des températures supérieures à 32 °C.**

La lumière peut affecter la stabilité du Réactif 2. Conserver les réactifs à l'abri de la lumière.

Mises en garde et précautions d'emploi

Réservé à un usage diagnostique in vitro. Ne pas mélanger de composants de différents numéros de lots de kits. Éviter d'utiliser des échantillons de faible volume. Une quantité trop importante d'anticoagulants peut produire des résultats erronés.

ATTENTION : ce produit contient des composants d'origine humaine et/ou potentiellement infectieux. Les composants issus du sang humain ont été testés par des méthodes approuvées par la FDA et ont été déclarés non réactifs pour AgHBs, anti-HIV 1/2, et anti-HCV. Aucune méthode de test connue ne peut donner l'assurance absolue que les produits d'origine humaine ou dérivés de micro-organismes inactivés ne transmettent pas d'infection. Par conséquent, toute substance d'origine humaine devra être considérée comme présentant potentiellement un risque infectieux et devra être manipulée en respectant les règles de biosécurité appropriées.

DANGER : QMS Everolimus Réactif 1 contient $\leq 3,5$ % d'antisérum IgM de chèvre et $\leq 1,0$ % d'anticorps polyclonal de lapin.
H317 - Peut provoquer une allergie cutanée.
H334 - Peut provoquer des symptômes allergiques ou d'asthme ou des difficultés respiratoires par inhalation.

Éviter de respirer les gaz ou vapeurs. Les vêtements de travail contaminés ne devraient pas sortir du lieu de travail. Porter des gants de protection/un équipement de protection des yeux/du visage. Lorsque la ventilation du local est insuffisante, porter un équipement de protection respiratoire. En cas de contact avec la peau : laver abondamment à l'eau et au savon. **EN CAS D'INHALATION** : s'il y a difficulté à respirer, transporter la victime à l'extérieur et la maintenir au repos dans une position où elle peut confortablement respirer. En cas d'irritation ou d'éruption cutanée : consulter un médecin. En cas de symptômes respiratoires : appeler un CENTRE ANTIPOISON ou un médecin. Laver les vêtements contaminés avant réutilisation. Éliminer le contenu/contenant dans un endroit conforme aux réglementations locales/régionales/nationales/internationales.

AVERTISSEMENT : QMS Everolimus **PRE** contient $\leq 6,4$ % de sulfate de cuivre (II) et $\leq 0,09$ % d'azote de sodium.
H400 - Très toxique pour les organismes aquatiques.
H410 - Très toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme.

Éviter le rejet dans l'environnement. Recueillir le produit répandu. Éliminer le contenu/récipient dans un endroit conforme aux réglementations locales/régionales/nationales/internationales.

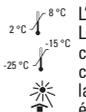
Les réactifs utilisés dans les composants du dosage contiennent $\leq 0,09$ % d'azote de sodium. Éviter tout contact avec la peau et les muqueuses. Consulter la fiche de sécurité de produit pour les précautions supplémentaires, les instructions de manipulation et le traitement à appliquer en cas d'exposition accidentelle.

Prélèvement et manipulation des échantillons

Pour le dosage QMS Everolimus, les tubes de prélèvement d'échantillons suivants peuvent être utilisés :

	Verre	Plastique
Sang total	EDTA (K ₂)	EDTA (K ₂)

Les autres tubes de prélèvement n'ont pas été validés pour le dosage QMS Everolimus. Suivre les instructions du fabricant pour tous les tubes de prélèvement.

 L'utilisation d'échantillons de faible volume peut produire des résultats erronés. Les échantillons peuvent être conservés durant 3 jours maximum à une température comprise entre 2 °C et 8 °C. Au-delà de 3 jours, les échantillons doivent être congelés (-20 ± 5 °C) au moins jusqu'à 28 jours avant le test. La lumière peut affecter la stabilité de l'échantillon. Conserver les échantillons à l'abri de la lumière. Les échantillons pour le dosage QMS Everolimus doivent être prélevés juste avant une dose (concentration minimale) pour confirmer qu'une dose adéquate a été prescrite. La concentration minimale est la dose la plus représentative des propriétés thérapeutiques de l'évérolimus.²

Procédure

Procédure d'extraction pour les échantillons, les étalons et les contrôles

Les prélèvements doivent être utilisés immédiatement.

1. Préparer des tubes de micro-centrifugeuse pour l'extraction d'échantillons, les étalons et les contrôles.
2. Les étalons, les contrôles et les échantillons doivent être complètement décongelés et amenés à température ambiante avant l'extraction. Bien mélanger les échantillons, les étalons et les contrôles en retournant les flacons.
3. Prélever exactement 300 µl de chaque étalon, contrôle ou échantillon pour le dosage et remplir le tube de micro-centrifugeuse approprié.
4. Ajouter exactement 350 µl de méthanol dans chaque tube de micro-centrifugeuse.
5. Prélever exactement 50 µl de réactif de précipitation fourni dans le kit QMS Everolimus et l'ajouter à chaque tube de micro-centrifugeuse.
6. Refermer immédiatement chaque tube de micro-centrifugeuse afin d'éviter toute évaporation et mélanger vigoureusement à la vitesse maximale pendant au moins 35 secondes. Remarque : il peut s'avérer nécessaire de retourner le tube et de mélanger une nouvelle fois le contenu pour l'amalgamer complètement. Après le mélange, la couleur de l'échantillon doit passer du rouge au brun.
7. Placer le tube dans une micro-centrifugeuse durant au moins 8 minutes à 13 400 x g.
8. Après la centrifugation, laisser décanter le surnageant dans des récipients d'échantillons appropriés. Éviter de transférer des particules ou des bulles. Placer les récipients sur l'instrument.
9. Procéder immédiatement à l'étalonnage de l'analyseur ou au dosage afin d'éviter toute évaporation de l'échantillon.
10. Éliminer les prélèvements après l'analyse. Une nouvelle analyse d'échantillons nécessite de nouveaux prélèvements.

Utilisation des code-barres

Les étiquettes des réactifs disposent d'un système de codes-barres dédié que la plupart des analyseurs ignoreront si la reconnaissance s'avère impossible. Si l'analyseur affiche un code d'erreur, superposer un ruban de couleur non transparent sur le code-barres. Contacter le service technique pour obtenir de l'aide, si nécessaire.

Procédure de dosage

Le dosage s'effectue à une longueur d'onde de 700 nm. Pour une description détaillée des méthodes d'analyse et d'étalonnage du dosage, se reporter au manuel d'utilisation spécifique de l'instrument.

Méthode de dilution des échantillons

Utiliser le CAL A (0,0 ng/ml) du kit QMS Everolimus pour la dilution manuelle des échantillons situés en dehors de la plage de linéarité du dosage.

Protocole de dilution manuelle

Il est possible de procéder à une dilution manuelle des échantillons patient ayant une concentration d'évérolimus déclarée supérieure à 20 ng/ml par une dilution 1/1 de l'échantillon avec le CAL A du kit QMS Everolimus (0,0 ng/ml) avant l'extraction de l'échantillon. La dilution doit être effectuée de manière à ce que le résultat du dosage dilué donne des valeurs supérieures à la sensibilité de dosage de 1,5 ng/ml La concentration rapportée doit être multipliée par le facteur de dilution manuelle pour obtenir la concentration finale de l'échantillon.

Concentration finale de l'échantillon = Concentration rapportée x Facteur de dilution manuelle

$$\text{Facteur de dilution manuelle} = \frac{(\text{Volume de l'échantillon} + \text{Volume du CAL A})}{\text{Volume de l'échantillon}}$$

Étalonnage

Le dosage de QMS Everolimus doit être calibré à l'aide d'une procédure d'étalonnage complète (en 6 points). Pour procéder à un étalonnage complet, tester les étalons A, B, C, D, E et F du kit QMS Everolimus en double. Il est nécessaire de procéder à un étalonnage de chaque nouveau numéro de lot. Vérifier la courbe d'étalonnage en procédant au minimum à deux niveaux de vérification, conformément aux procédures de contrôle qualité établies dans votre laboratoire. Si les résultats des contrôles se situent en dehors des plages acceptables, il convient de prendre des mesures correctives.

Remarque : CAL A de l'évérolimus est le blanc d'étalonnage pour ce dosage.

Contrôle de la qualité

Si nécessaire, se reporter aux Procédures opératoires standard de votre laboratoire et/ou au Plan d'assurance qualité pour toute information complémentaire sur le contrôle qualité et les actions correctives éventuelles. Toutes les exigences relatives au contrôle de la qualité doivent être appliquées conformément aux réglementations locales, régionales et/ou nationales ou aux conditions d'accréditation. Chaque laboratoire doit établir ses propres types de contrôle et la fréquence des étalonnages.

Exigences en matière de contrôle recommandées pour le dosage QMS Everolimus :

- Au moins deux niveaux de contrôle couvrant toutes les décisions médicales doivent être effectués aussi fréquemment que nécessaire pour contrôler les lots de prélèvements.
- Si une surveillance plus fréquente est requise, respecter les procédures établies par votre laboratoire pour le Contrôle de la qualité.
- Si les résultats des contrôles qualité se situent en dehors de la plage acceptable définie par votre laboratoire, les valeurs du patient peuvent être suspectes et des mesures correctives doivent être envisagées.

Résultats

Les résultats du dosage QMS Everolimus sont exprimés en ng/ml.

Comme pour toutes les déterminations d'analytes, la valeur de l'évérolimus doit être utilisée avec les informations disponibles, issues des évaluations cliniques et autres procédures de diagnostic

Codes d'erreur de résultat

Certains résultats peuvent contenir des codes d'erreur de résultat. Pour une description de ces codes d'erreur, consulter le manuel d'utilisation spécifique de l'instrument.

Limites des procédures

Le dosage QMS Everolimus est conçu uniquement pour récupérer des échantillons cliniques de patients, et non pas des échantillons chargés artificiellement.

Seuls les étalons et contrôles QMS Everolimus doivent être utilisés pour le dosage QMS Everolimus. Une détermination quantitative exacte de l'évérolimus ne peut pas être obtenue si le set d'étalons QMS Everolimus **REF** (0373860) n'est pas utilisé pour l'étalonnage du dosage QMS Everolimus.

Ce dosage ne doit pas être utilisé chez des patients ayant pris récemment du sirolimus (pas avant que le composé parent et les métabolites soient éliminés) étant donné le risque de réaction croisée avec le sirolimus et les métabolites.

Au sein de la population générale, l'apparition d'anticorps hétérophiles interférents est peu fréquente. Dans de rares cas, des échantillons de patients peuvent contenir des anticorps hétérophiles. Ces anticorps peuvent provoquer une auto-agglutination des microparticules réactives, entraînant une non-détection de résultats faussement bas.

Pour établir un diagnostic, les résultats des tests doivent toujours être évalués par rapport aux antécédents médicaux du patient, aux examens médicaux et à d'autres résultats.

Voir les chapitres Prélèvement et manipulation des échantillons et Caractéristiques de performances spécifiques.

Valeurs attendues

La plage d'efficacité thérapeutique générale pour l'évérolimus dans le sang total est de 3-8 ng/ml. La complexité de l'état clinique, la sensibilité individuelle aux effets immunosuppresseurs et néphrotoxiques de l'évérolimus, l'administration concomitante d'autres immunosuppresseurs, le type de transplantation, le délai post-transplantation et d'autres facteurs encore, impliquent différentes conditions pour obtenir le taux d'évérolimus optimal dans le sang. C'est pourquoi les valeurs d'évérolimus individuelles ne peuvent pas être utilisées en tant qu'unique indicateur pour procéder à des modifications du traitement, et chaque patient doit être soigneusement examiné cliniquement avant toute modification de traitement. Chaque utilisateur doit fixer des plages, basées sur l'expérience clinique. Les plages d'efficacité thérapeutique varient en fonction de la méthode utilisée et doivent donc être définies pour chaque méthode. Les valeurs obtenues par différents moyens ne sont pas interchangeables en raison des différentes méthodes utilisées et de la réactivité croisée avec les métabolites. Il convient en outre de ne pas appliquer de facteurs de correction. Par conséquent, il est recommandé d'utiliser systématiquement un dosage adapté à chaque patient. L'ajustement optimal de la dose doit se baser sur plus d'un seul échantillon.

Caractéristiques de performances spécifiques

Les résultats de performances représentatifs obtenus sur un analyseur de chimie clinique automatique disponible sur le marché, effectuant une analyse turbidimétrique quantitative sont présentés ci-dessous.

Avis de non-responsabilité : la validation de tous les patients transplantés n'a pas été effectuée dans toutes les régions régulatrices. Reportez-vous au tableau de la section Utilisation prévue pour plus d'informations sur les utilisations propres à chaque pays.

Sensibilité

La limite de la quantification (LOQ) du dosage QMS Everolimus est définie comme étant la concentration minimale pour laquelle la précision inter-dosages acceptable et la récupération sont observées (le plus souvent $\leq 20\%$ CV avec $\pm 15\%$ de récupération). Le LOQ a été défini comme étant de 1,3 ng/ml.

Intervalle de dosage

L'intervalle de dosage s'étend de 1,5 à 20 ng/ml.

Précision

Des études de linéarité ont été menées en diluant une grande quantité d'échantillons patient dans des concentrations situées dans l'intervalle de dosage. Les dilutions ont été effectuées avec un hémolyat de sang total. La linéarité des dilutions spécifiques a été jugée acceptable si le pourcentage de récupération était de 100 ± 10 .

Linéarité

Concentration théorique (ng/ml)	Moyenne de 12 Repts	% VC	% récupération
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

Comparaison des méthodes

Une étude de corrélation a été menée sur 150 échantillons de patients ayant subi une transplantation rénale. Les résultats du dosage QMS Everolimus ont été comparés aux résultats du LC/MS. Les résultats de l'analyse de régression de Passing-Bablok[®] pour l'étude sont présentés ci-dessous.

Pente	1,11
Ordonnée à l'origine	-0,005
Coefficient de corrélation (R)	0,96
Nombre d'échantillons	150

Une deuxième étude a été menée sur 41 échantillons de patients ayant subi une transplantation cardiaque. Les résultats du dosage QMS Everolimus ont été comparés aux résultats du LC/MS. Les résultats de l'analyse de régression de Passing-Bablok sont présentés ci-dessous.

Pente	1,00
Ordonnée à l'origine	-0,15
Coefficient de corrélation (R)	0,96
Nombre d'échantillons	41

Une troisième étude de corrélation a été menée sur 111 échantillons de patients ayant subi une transplantation du foie. Les résultats du dosage QMS Everolimus ont été comparés aux résultats du LC/MS. Les résultats de l'analyse de régression de Passing-Bablok sont présentés ci-dessous.

Pente	0,98
Ordonnée à l'origine	-0,06
Coefficient de corrélation (R)	0,93
Nombre d'échantillons	111

Précision

La précision a été déterminée comme décrit dans le protocole EP5-A2[®] du NCCLS.

Un contrôle à trois niveaux du sang humain contenant de l'évérolimus et un vivier d'échantillons de patients à trois niveaux ont été utilisés dans l'étude. Chaque niveau a été dosé en double deux fois par jour pendant 20 jours. Les séries quotidiennes ont été analysées à au moins deux heures d'écart les unes des autres. Les moyennes, d'un jour à l'autre, en cours d'analyse et la DS totale et VC (%) ont été calculés. Les résultats représentatifs sont présentés ci-dessous.

Contrôle	N	Moyenne (ng/ml)	En cours d'analyse		D'un jour à l'autre		Total	
			E-T	% VC	E-T	% VC	E-T	% VC
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
Viviers de patients								
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

Substances interférentes

Spécificité

Des études sur les interférences ont été menées sur la base des directives du protocole EP7-A du NCCLS.^{11,12} La réactivité croisée a été testée pour les principaux métabolites disponibles de l'évérolimus. D'autres médicaments généralement administrés avec l'évérolimus ainsi que des substances endogènes ont également été testés avec le dosage QMS Everolimus pour déterminer si ces composés affectent la quantification des concentrations d'évérolimus.

Métabolites

Des études ont été menées pour analyser la réactivité croisée de l'antisérum QMS Everolimus pour les principaux métabolites de l'évérolimus. Les composés testés ont été ajoutés sous forme de deux concentrations différentes à l'hémolyat de sang humain, contenant 5 ng/ml d'évérolimus, et ont été analysés avec le dosage QME Everolimus. Le pourcentage de réactivité croisée a été calculé. Les résultats sont présentés ci-dessous :

Composé testé	Concentration testée (ng/ml)	Concentration récupérée (ng/ml)	% de réactivité croisée
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 = Non détecté

Des études ont été menées pour analyser la réactivité croisée de l'antisérum QMS Everolimus pour le sirolimus et ses principaux métabolites. Les composés testés ont été ajoutés sous forme de deux concentrations différentes à l'hémolyat de sang humain, contenant 5,5 ng/ml d'évérolimus, et ont été analysés avec le dosage QME Everolimus. Le pourcentage de réactivité croisée a été calculé. Les résultats sont présentés ci-dessous.

Sirolimus et métabolites du Sirolimus			
Composé testé	Concentration testée (ng/ml)	Concentration récupérée (ng/ml)	% de réactivité croisée
Sirolimus	10	9,94	46
Trihydroxy-sirolimus	90	9,34	4
7,41-O-didéméthyl sirolimus	90	8,55	3
41-O-déméthyl-hydroxy sirolimus	90	7,29	2
41-O-déméthyl-hydroxy sirolimus; 7-O-déméthyl sirolimus	90	16,43	12
11-hydroxy sirolimus	90	11,00	6
Isomère du 11-hydroxy sirolimus	90	6,96	2
Hydroxy sirolimus	90	12,10	7
N-oxyde sirolimus	90	6,71	1
Isomère du hydroxyl sirolimus ou du N-oxyde sirolimus	90	18,32	45
41-O-déméthyl sirolimus	30		
32-O-déméthyl sirolimus			

Substances endogènes

Les composés suivants, lorsqu'ils sont testés avec le dosage QMS Everolimus à la concentration indiquée, ont donné des résultats affichant moins de 10 % d'erreur dans la détection de l'évérolimus. Les résultats sont présentés ci-dessous.

Substance interférente	Concentration interférente	N	Everolimus (ng/ml)	% récupération
Bilirubine	60 mg/dl	10	4,45	95,86
Cholestérol	347 mg/dl	3	4,22	101,10
Créatinine	5 mg/dl	3	5,40	99,60
Gamma globuline	12 g/dl	3	4,06	92,86
HAMA type 1*	Niveau humain normal	3	4,22	102,92
HAMA type 2*	Niveau humain normal	3	4,22	95,02
Hématocrite	60 %	10	4,18	101,89
Facteur rhumatoïde	1 350 IU	3	4,22	101,42
Protéines totales	12 g/dl	3	4,06	105,17
Triglycéride	1 500 mg/dl	3	4,22	100,60
Acide urique	40 mg/dl	3	4,22	99,53

*HAMA = Anticorps humains antimurins

Réactivité croisée du médicament

La réactivité croisée a été testée pour les médicaments généralement administrés avec l'évérolimus. Les réactifs croisés ont été analysés dans un hémolyat contenant de l'évérolimus à 5-6 ng/ml. Les composés suivants ont été testés.

Composé	Concentration testée (µg/ml)	% de réactivité croisée
Acétaminophène	200	ND
N-acétylprocaïnamide	120	ND
Acyclovir	1 000	0,0
Albutérol	0,18	ND
Allopurinol	60	ND
Amikacine	150	0,0
Amphotéricine B	100	0,0
Acide ascorbique	30	ND
Aténolol	40	ND
Azothioprène	10	ND
Bactrim (5 : 1 Sulfaméthoxazole : Triméthoprime)	525 Sulfaméthoxazole : 45 Triméthoprime	0,0
Caféine	100	ND
Captopril	50	0,0
Carbamazépine	120	0,0
Cefaclor	230	ND
Chloramphénicol	250	ND
Cimétidine	100	ND
Ciprofloxacine	250	0,0
Cyclosporine A	1	ND
Digoxine	0,01	-2,0
Disopyramide	30	0,0
Erythromycine	200	0,0
Éthanol	3 500	ND
Fluconazole	75	0,0
Flucytosine	300	ND
Acide folique	0,01	ND
Furosémide	100	ND
Ganciclovir	1 000	ND
Gemfibrozil	75	ND
Gentamicine	20	ND
Glipizide	60	ND

Suite du tableau

Composé	Concentration testée (µg/ml)	% de réactivité croisée
Glyburide	40	ND
Héparine	16	0,0
Hydralazine	32	ND
Hydrochlorothiazide	40	ND
Ibuprofène	400	ND
Insuline	0,0167	1,0
Intralipide	15 000	ND
Isoniazide	70	ND
Isoprotérénol HCl	0,06	ND
Itraconazole	17	ND
Kanamycine A	100	ND
Kanamycine B	100	ND
Kétoconazole	10	ND
Labétalol	200	ND
Lidocaïne	100	ND
Lithium	22,2	ND
Lovastatine	4	0,0
Metformine HCl	5 100	ND
Méthicilline	240	ND
Méthotrexate	910	ND
Métoclopramide	4	ND
Misoprostol	0,015	ND
Sulfate de morphine	6	ND
Acide mycophénolique	250	ND
Nadolol	333	ND
Naproxène	1 000	0,0
Niacine	800	ND
Nifédipine	120	0,0
Oméprazole	14	ND
Pantoprazole sodique	15	0,0
Pénicilline G	100	0,0
Phénobarbital	150	ND
Phénytoïne	100	0,0
Pipéracilline	8	ND
Prazosine	25	ND
Prednisone	12	ND
Prednisolone	12	ND
Primidone	100	0,0
Procaïnamide	25	ND
Propranolol	0,5	ND
Quinidine	100	ND
Ranitidine	200	ND
Rifampicine	50	0,0
Acide salicylique	500	ND
Sotrastaurine	40	0,0
Spectinomycine	100	ND
Sulfaméthoxazole	400	0,0
Tacrolimus	0,04	1,0
Théophylline	250	ND
Tobramycine	20	ND

Suite du tableau

Composé	Concentration testée (µg/ml)	% de réactivité croisée
Triamterène	600	0,0
Triméthoprim	20	ND
Valganciclovir HCl	36	0,0
Acide valproïque	1 000	0,0
Vancomycine	630	ND
Vérapamil	10	ND

ND = Non détectable. La réactivité croisée est jugée non détectable si la différence entre l'échantillon chargé et le contrôle est inférieure à l'écart-type des réplicats de contrôle.

Références

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.

Glossaire :

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



Microgenics Corporation
46500 Kato Road
Fremont, CA 94538 USA
Service clientèle et assistance
technique américains :
1-800-232-3342



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



Pour obtenir des mises à jour concernant cette notice, consulter le site Web www.thermofisher.com/diagnostics

Autres pays :

Veillez contacter votre représentant Thermo Fisher Scientific local.

© 2019 Thermo Fisher Scientific Inc. Tous droits réservés.

Certican® est une marque déposée de Novartis®. Toutes les autres marques de commerce sont la propriété de Thermo Fisher Scientific ou de ses filiales.

0160060-3-FR
2024 01

thermo
scientific