

IVD Naudoti tik in vitro diagnostikai

REF 0373852

Šį „Quantitative Microsphere System“ (QMS) pakuotės lapelį būtina įdėmiai perskaityti prieš naudojant sistemą. Būtina tinkamai laikyti pakuotės lapelyje pateiktų instrukcijų. Negalima garantuoti tyrimo rezultatų patikimumo, jei yra bet kokių nukrypimų nuo šiam pakuotės lapelyje pateiktų instrukcijų.

Naudojimo paskirtis

Tyrimas „QMS[®] Everolimus“ skirtas everolimuzo kiekiui žmogaus visos sudėties kraujyje nustatyti naudojant automatinius klinikinės chemijos analizatorius.

Tyrimas „QMS Everolimus“ skirtas naudoti kaip pagalbinė priemonė prižiūrint pacientus, kuriems taikoma everolimuzo terapija atliekant organų transplantavimo procedūras, nurodytas lentelėje prie konkrečios valstybės. Toliau pateiktose lentelėje ženklai „X“ nurodoma, kur yra gautas pritarimas prekybai medžiaga pagal konkretų transplantato tipą.

Valstybė	Transplanto tipas			Valstybė	Transplanto tipas		
	Inkstas	Širdis	Kepenys		Inkstas	Širdis	Kepenys
Argentina	X	X	X	Libanas	X	X	X
Australija	X	X		Lietuva	X	X	X
Austrija	X	X	X	Liuksemburgas	X	X	X
Bahreinas	X	X	X	Malaizija	X	X	
Belgija	X	X	X	Malta	X	X	X
Brazilija	X	X	X	Nyderlandai	X	X	X
Bulgarija	X	X	X	Naujoji Zelandija	X	X	X
Kanada	X			Norvegija	X	X	X
Čile	X	X	X	Omanas	X	X	X
Kolumbija	X	X		Peru	X	X	
Kosta Rika	X	X	X	Filipinai	X	X	X
Kipras	X	X	X	Lenkija	X	X	X
Čekija	X	X	X	Portugalija	X	X	X
Danija	X	X	X	Kataras	X	X	
Dominikos Respublika	X	X		Rumunija	X	X	X
Ekvadoras	X	X		Rusija	X	X	
Egiptas	X	X	X	Saudo Arabija	X	X	X
Estija	X	X	X	Singapūras	X	X	X
Suomija	X	X	X	Slovakija	X	X	X
Prancūzija	X	X	X	Slovėnija	X	X	X
Vokietija	X	X	X	Pietų Afrika	X	X	X
Graikija	X	X	X	Pietų Korėja	X	X	X
Honkongas	X	X	X	Ispanija	X	X	X
Vengrija	X	X	X	Švedija	X	X	X
Islandija	X	X	X	Šveicarija	X	X	X
Indija	X	X		Taivanas	X	X	X
Italija	X	X	X	Tailandas	X	X	X
Jordanija	X	X		Turkija	X	X	X
Kuveitas	X	X		Venesuela	X	X	
Latvija	X	X	X				

Tyrimo santrauka ir paaiškinimas

Everolimuzas yra makrolidų grupės imuninė slopinantis vaistas, sukurtas chemiškai modifikuojant natūralų produktą – rapamiciną. Rapamiciną gamina tam tikros padėmės Streptomyces hygroscopicus organizmai.¹

Imuninės slopinančio gydymo strategijos yra skirtos T ląstelių aktyvavimo ir (arba) proliferacijos prevencijai. Everolimuzas veikia kaip proliferacijos inhibitorius. Ląstelės lygmenyje everolimuzas apskritai slopina augimo faktorių stimuliuojamą ląstelių proliferaciją, nepaisant ląstelių linijūskumo ar dalyvaujančio augimo faktoriaus. Slopinimas yra grįžtamasis, nes everolimuzas nėra citotoksiškas junginys. Everolimuzas, slopinamas fazės nuo G1 iki S, slopina T ląstelių atsaką į augimo faktorių, taip stabdydamas aktyvuočių T ląstelių kloninę ekspansiją.³ Kalcineurino inhibitoriai, ciklosporinas (CsA) ir takrolimusas, neleidžia T ląstelėms aktyvuotis slopinami perėjimą iš G0 fazės į G1 fazę. Skirtingi everolimuzo ir kalcineurino inhibitorių, tokių kaip ciklosporino, veikimo būdai suteikia pakankamą pagrindą farmakodinaminiam sinergizmui.¹⁻³

Everolimuzo koncentracijos kraujyje stebėjimas rekomenduojamas kaip pagalbinė priemonė prižiūrint pacientus, gydymus everolimuzu.^{4,5} Pageidautina terpė yra visos sudėties kraujas, nes, būdamas gydomosios koncentracijos, junginys daugiausia pasiskirsto eritrocituose. Everolimuzo koncentracijai kraujyje matuoti naudojama skysčių chromatografija ir masių spektrofotometrija.⁶⁻⁸

Procedūros principai

Tyrimas „QMS Everolimus“ yra homogeninėmis dalelėmis praturtintas turbidimetris imunologinis tyrimas. Tyrimas pagrįstas konkurencija tarp mėginyje esančios medžiagos ir medžiagos, kuria padengta mikrodalelė, dėl everolimuzo antikūno reagento antikūno prisijungimo vietų. Everolimuzo padengtų mikrodalelių reagentas greitai agreguojasi, kai mėginyje yra antikūno prieš everolimuzą reagento ir nėra jokios kitos konkuruojančios medžiagos. Sugerties pokyčio sparta matuojama fotometrijos metodu. Pridėjus mėginio, kuriame yra everolimuzo, agregacijos reakcija iš dalies slopinama, taip mažėjant sugerties pokyčio spartai. Nuo koncentracijos priklausanti klasikinės agregacijos slopinimo kreivė gaunama esant didžiausio greičio agregacijai ir mažiausiai everolimuzo koncentracijai bei esant mažiausio greičio agregacijai ir didžiausiai everolimuzo koncentracijai.

Reagentai

„QMS Everolimus“ tiekiamas kaip skystas, naudoti paruoštas toliau pateiktų trijų reagentų rinkinys.

REF	0373852	
	1 reagentas	1 x 22 ml
	2 reagentas	1 x 8 ml
PRE	Nusodinimo reagentas	1 x 8 ml

Būtinis, bet nepateikiamas medžiagos

REF	Rinkinio aprašas
0373860	„QMS Everolimus“ kalibratoriai CAL A–F: 1 x 3,0 ml
0373878	„QMS Everolimus“ kontrolinės medžiagos (1–3 koncentracijos): 1 x 3,0 ml Metanolis (HPLC klasės)

Reaktyvieji ingredientai

INGRED	Ingredientas	Koncentracija
1 reagentas	IgM antiserumai (ožkos)	≤ 3,5 %
	Žmogaus serumo albuminas (HSA)	≤ 1,0 %
	Polikloninis antikūnas prieš everolimuzą (triušio)	< 1,0 %
2 reagentas	Natrio azidas	≤ 0,09 %
	Everolimuzo padengtos mikrodalelės	< 0,6 %
	Natrio azidas	≤ 0,09 %
PRE	Vario (II) sulfatas	≤ 6,4 %
	Natrio azidas	≤ 0,09 %

Darbas su reagentais ir jų laikymas

- 1 reagentas, 2 reagentas ir **PRE** yra paruošti naudoti.
- Prieš naudodami kelis kartus apverskite, kad nesudarytų burbuliukų.
- Pašalinkite oro burbuliukus, jei reagentų kasetėje tokių yra, naudodami naują aplikatoriaus lazdelę. Arba galite padėti reagentą tinkamoje laikyti temperatūroje, kad burbuliukai išsisklaidytų. Kad iki minimumo sumažintumėte tūrio nuostolius, nenaudokite Moro pipetės burbuliukams šalinti.
- Ištuštėjus vienai iš 1 reagentas arba 2 reagentas reagentų kasetė, pakeiskite abi kasetes ir patikrinkite kalibraciją naudodami mažiausiai dviejų koncentracijų kontrolines medžiagas pagal savo laboratorijoje nustatytus kokybės kontrolės reikalavimus. Jei kontrolės rezultatai nepatenka į priimtinius intervalus, gali prireikti kalibruoti iš naujo.
- Daugiau informacijos apie konkrečią sistemą žr. konkretaus analizatoriaus tyrimo sistemos parametrų lapę.
- Netyčia išsipyplius, išvalykite ir pašalinkite medžiagą vadovaudamiesi savo laboratorijos SOP standartinę veikimo praktika, vietiniais ir valstybės reglamentais.
- Jei pristatyta pakuotė yra pažeista, kreipkitės į techninės pagalbos atstovą (žr. šio pakuotės lapelio galinį puslapį).

⚠ DĖMESIO. Reagento burbuliukai gali trukdyti tiksliai nustatyti reagento lygį kasetėje, todėl gali būti išstumiami nepakankamai reagento, o tai gali paveikti rezultatus.

2°C – 8°C
⚠ Nepradaryti reagentai yra stabilūs iki galiojimo laiko pabaigos, jei jie laikomi nuo +2 iki +8 °C temperatūroje.
Neužšaldykite reagentų ir saugokite juos nuo aukštesnės kaip +32 °C temperatūros.

☀ Šviesa gali paveikti 2 reagentas stabilumą. Saugokite laikomus reagentus nuo šviesos.

⚠ Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Naudoti in vitro diagnostikai. Nemašykite medžiagų iš skirtingų partijų numerių rinkinių. Stenkitės nenaudoti per mažo tūrio mėginių. Del padidėjusio antikoagulianto kiekio rezultatai gali būti klaidingi.

⚠ DĖMESIO. Šiame produkte yra žmogaus kilmės komponentų ir (arba) komponentų, kurie gali užkrėsti. Žmogaus kilmės komponentai iširti FDA (Maisto ir vaistų agentūros) patvirtintais metodais ir nustatyta, kad jie nereaguoja su HBsAg, antiZIV 1/2 ir antiHCV. Jokių žinomų tyrimų metodu negalima visiškai užtikrinti, kad žmogaus kilmės produktai arba produktai inaktyvuotų mikroorganizmų pagrindų neperneš infekcijos. Del šios priežasties rekomenduojama, kad visos žmogaus kilmės medžiagos būtų laikomos galinčiomis užkrėsti ir su jomis būtų dirbama pagal atitinkamas biologines saugos praktikas.

PAVOJUS: „QMS Everolimus“ 1 reagentas yra $\leq 3,5\%$ IgM antiserumų (ožkos) serumas ir $\leq 1,0\%$ triušio polikloninis antikūnas.

H317 – Gali sukelti alerginę odos reakciją.

H334 – Įkvėpus gali sukelti alerginę reakciją, astmos simptomus arba apsunkinti kvėpavimą.

Stengtis neįkvėpti rūko ar garų. Užterštą darbo drabužių negalima išnešti iš darbo vietos. Mūvėti apsaugines pirštines/ naudoti akių (veido) apsaugos priemones. Esant nepakankamam vėdinimui, naudoti kvėpavimo takų apsaugos priemones. Patekus ant odos: plauti dideliu kiekiu muilo ir vandens. ĮKVEPUS: jeigu nukentėjusiajam sunku kvėpuoti, išnešti jį į gryną orą; jam būtina ramybė ir padėtis, leidžianti laisvai kvėpuoti. Jeigu sudirginama oda arba ją išberia: kreiptis į gydytoją. Jeigu pasireiškia respiraciniai simptomai: skambinti į APSINUODIJIMŲ KONTROLĖS IR INFORMACIJOS BIURĄ arba kreiptis į gydytoją. Užterštus drabužius išskalbi prieš vel juos apsvilvint. Turinį/talpyklą išmesti į vietą, atitinkančią vietines/regionines/nacionalines/tarptautines taisykles.

ĮSPĖJIMAS: „QMS Everolimus“ [REF] yra $\leq 6,4\%$ vario (II) sulfato ir $\leq 0,09\%$ natrio azido.

H400 – Labai toksiška vandens organizmams.

H410 – Labai toksiška vandens organizmams, sukelia ilgalaikius pakitimus.

Saugoti, kad nepatektų į aplinką. Surinkti ištekėjusią medžiagą. Turinį/talpyklą išmesti į vietą, atitinkančią vietines/regionines/nacionalines/tarptautines taisykles.


Tyrimo komponentams naudojamuose reagentuose yra $\leq 0,09\%$ nario azido. Venkite kontakto per odą ir gleivinių membranas. Informaciją apie papildomas atsargumo priemones, darbą su instrukcijomis ir netyčinio poveikio gydymą žr. DDL.

Bandinių ėmimas ir darbas su jais

Atliekant tyrimą „QMS Everolimus“, galima naudoti toliau pateiktus bandinių ėmimo mėgintuvėlius.

	Stikliniai	Plastikiniai
Visos sudėties kraujas	EDTA (K ₂)	EDTA (K ₂)

Kitokių bandinių ėmimo mėgintuvėlių naudojimas atliekant tyrimą „QMS Everolimus“ nėra patvirtintas. Laikykites gamintojo instrukcijų, kaip apdoroti visus ėmimo mėgintuvėlius.

 Naudojant per mažo tūrio mėginius, galima gauti klaidingus rezultatus. Bandinius nuo +2 iki +8 °C temperatūroje galima laikyti iki 3 dienų. Jei tyrimas bus atliekamas vėliau nei po 3 dienų, bandinius galima laikyti užšaldytus (-20 ± +5 °C) iki 28 dienų prieš tyrimą. Šviesa gali paveikti mėginio stabilumą. Saugokite laikomus mėginius nuo šviesos. Norint atlikti tyrimą „QMS Everolimus“, mėginius reikia imti prieš pat dozės suvartojimą (mažiausios koncentracijos), siekiant patvirtinti, kad išrašyta tinkama dozė. Mažiausia koncentracija geriausiai nurodo gydymą everolimuzo koncentraciją.²

Procedūra

Mėginių, kalibratorių ir kontrolinių medžiagų ekstrahavimo procedūra

Ekstraktus reikia tirti iškart po ekstrahavimo.

1. Mėginams, kalibratoriams ir kontrolinėms medžiagoms ekstrahuoti paruoškite mikrocentrifuginius mėgintuvėlius.
2. Prieš ekstrahavimą kalibratoriai, kontrolinės medžiagos ir mėginiai turi būti visiškai atitirpdyti ir pasiekę kambario temperatūrą. Vartydami gerai išmaišykite mėginius, kalibratorius ir kontrolines medžiagas.
3. Pipete įlašinkite tiksliai 300 µl kiekvieno kalibratoriaus, kontrolinės medžiagos arba tiriamo mėginio į tinkamą mikrocentrifuginį mėgintuvėlį.
4. Į kiekvieną mikrocentrifuginį mėgintuvėlį paskirstykite tiksliai 350 µl metanolio.
5. Į kiekvieną mikrocentrifuginį mėgintuvėlį pipete įlašinkite tiksliai 50 µl „QMS Everolimus“ nusodinimo reagento.
6. Iškart uždarykite kiekvieną mikrocentrifuginį mėgintuvėlį, kad negaruoūt, tuomet energingai maišykite / vartykite didžiausiu greičiu mažiausiai 35 sekundes. Pastaba: gali prireikti mėgintuvėlių apversti ir maišyti iš naujo, kad jis visiškai išsimaisty. Išmaišyto mėginio spalva turi pasikeisti iš raudonos į rudą.
7. Įdėkite mėgintuvėlius į mikrocentrifugą ir centrifuguokite mažiausiai 8 minutes 13 400 x g įgėga.
8. Po centrifugavimo nupilkite supernatantą į mėginiams skirtus indelius. Stenkitės neperpilti dalielių ir burbuliukų. Įdėkite indelius į instrumentą.
9. Pradėkite analizatoriaus kalibraciją arba tyrimo procesą iškart, kad mėginys mažiau nugaruotų.
10. Po analizės pašalinkite ekstraktus. Pakartotiniams mėginių tyrimams reikia šviežių ekstraktų.

Brūkšninio kodo naudojimas

Reagentų etiketėse nurodytas specialiosios sistemos brūkšninis kodas, kurio dauguma analizatorių nepaisys, jei jis bus neatpažintas. Jei analizatorius pateiks klaidos kodą, uždenkite brūkšninį kodą nepermatoma spalvota juoste. Jei reikia, kreipkitės pagalbos į techninę tarnybą.

Tyrimo procedūra

Tyrimas atliekamas naudojant 700 nm ilgio bangas. Išsamų aprašą, kaip atlikti ir kalibruoti tyrimą, žr. konkretaus instrumento veiksmų vadovę.

Bandinio skiedimo procedūra

Norėdami neautomatiškai atskiesti mėginius už tyrimo tiesiškumo ribų, naudokite „QMS Everolimus“ CAL A (0,0 ng/ml).

Neautomatinio skiedimo protokolai

Pacientų, kurių everolimuzo koncentracijos nustatytos didesnės nei 20 ng/ml, mėginius neautomatiškai galima atskiesti prieš ekstrahuojant mėginį paruošiant bandinio ir „QMS Everolimus“ CAL A (0,0 ng/ml) skiedinį santykiu 1:1. Atskiesti reikia taip, kad atskiedus gauti tyrimo rezultatai būtų didesni nei tyrimo jautrumas – 1,5 ng/ml. Norint gauti galutinę koncentraciją mėginyje, nustatytą koncentraciją reikia padauginti iš neautomatinio skiedimo faktoriaus.

Galutinė koncentracija mėginyje = nustatyta koncentracija x neautomatinio skiedimo faktorius

$$\text{Neautomatinio skiedimo faktorius} = \frac{(\text{mėginio tūris} + \text{CAL A tūris})}{\text{Mėginio tūris}}$$

Kalibracija

Tyrimą „QMS Everolimus“ reikia sukalibruoti naudojant baigtines (6 taškų) kalibracijos procedūrą. Norėdami atlikti baigtinę kalibraciją, atlikite po du „QMS Everolimus“ kalibratorių A, B, C, D, E ir F tyrimų pakartojimus. Kalibruoti reikia kiekvieną kartą pasikeitus partijos numerii. Patikrinkite kalibracijos kreivę naudodami mažiausiai dvejų lygių kontrolines medžiagas pagal savo laboratorijoje nustatytus kokybės kontrolės reikalavimus. Jei kontrolinės medžiagos rezultatai nepatenka į priimtinius intervalus, reikia imtis korekcinii veiksmų.

Pastaba: „Everolimus“ CAL A yra šio tyrimo tuščiasis kalibracinis mėginys.

Kokybės kontrolė

Atitinkamus papildomus kokybės kontrolės reikalavimus ir galimus korekcinii veiksmus žr. savo laboratorijos standartinių veikimo procedūrų apraše ir (arba) kokybės užtikrinimo plane. Turi būti patenkinti visi kokybės kontrolės reikalavimai, atitinkantys vietinius, valstybės ir (arba) valdžios reglamentus bei akreditacijos reikalavimus. Kiekviena laboratorija turi nusistatyti savo kontrolinius intervalus ir kalibracijos dažnį.

Rekomenduojami tyrimo „QMS Everolimus“ kontrolės reikalavimai

- Mažiausiai dvejų koncentracijų, apimančių mediciniškai nustatytą intervalą, kontrolinės medžiagos turi būti tiriamos taip dažnai, kaip reikia, kad būtų sukontroliuotos ekstrahavimo partijos.
- Jei reikia dažniau atlikti kontrolinį stebėjimą, laikykitės jūsų laboratorijoje nustatytų kokybės kontrolės procedūrų.
- Jei kokybės kontrolės rezultatai nepatenka į jūsų laboratorijoje apibrėžtą priimtina intervalą, pacientų rezultatų vertės gali būti abejotinos ir reikia imtis korekcinii veiksmų.

Rezultatai

Tyrimo „QMS Everolimus“ rezultatai pateikiami ng/ml vienetais.

Kaip ir nustatant kitas analites, everolimuzo vertes reikia vertinti atsižvelgiant į prieinamą klinikinio vertinimo ir kitų diagnostikos procedūrų informaciją.

Rezultatų klaidų kodai

Kai kurie rezultatai gali būti su rezultatų klaidų kodais. Klaidų kodų aprašą žr. konkretaus instrumento veiksmų vadovę.

Procedūros apribojimai

Tyrimas „QMS Everolimus“ sukurtas tiksliai tirti tik klinikinii pacientų mėginius, o ne dirbtinai prisotintus mėginius.

Atliekant tyrimą „QMS Everolimus“, galima naudoti tik „QMS Everolimus“ kalibratorius ir kontrolines medžiagas. Negalima gauti tikslaus kiekybinio everolimuzo įvertinimo, jei kalibruojant tyrimą „QMS Everolimus“ nenaudotas „QMS Everolimus“ kalibratorių rinkinys [REF] (0373860).

Tyrimas netinka pacientams, kuriems neseniai buvo paskirtas sirolimuzas (kol sirolimuzo bėpakaitis junginys ir metabolitai visiškai išnyks), nes tyrimas pasižymi kryžminiu reaktyvumu su sirolimuzu ir jo metabolitais.

Bendrojoje populiacijoje retai pasitaiko trukdančių heterofilų antikūnų. Retais atvejais paciento mėginiuose gali būti heterofilų antikūnų. Šie antikūnai gali sukelti mikrodalelių reagento autoagregaciją, dėl kurios klaidingai žemi rezultatai bus neaptinkami.

Diagnostikos tikslais tyrimo rezultatus reikia visada vertinti kartu su paciento ligos istorija, klinikinės apžiūros ir kitais rezultatais.

Žr. šio pakuočės lapelio skyrelius „Bandinių ėmimas ir darbas su jais“ bei „Specifinės eksploatacinės charakteristikos“.

Tikėtinos vertės

Bendras gydymasis everolimuzo intervalas visos sudėties kraujyje yra 3–8 ng/ml. Klinikinės būklės sudėtingumas, individualūs jautrumo imunitetą silpninančiam ir nefrotoksiniam everolimuzo poveikiui skirtumai, kartu paskirti kiti imunitetą slopinantys vaistai, transplantato tipas, laikas nuo transplantacijos ir kai kurie kiti veiksniai lemia optimalios everolimuzo koncentracijos kraujyje skirtumus. Dėl šios priežasties individualios everolimuzo vertės negali būti naudojamos kaip vienintelis indikatorius, pagal kurį keičiamas gydymo režimas; prieš keičiant gydymo režimą, kiekvieną pacientą reikia kruopščiai kliniškai iširti. Kiekvienas naudotojas turi nustatyti intervalus remdamasis klinicine patirtimi. Gydomieji intervalai skiriasi pagal naudojamą metodą, todėl turi būti nustatomi kiekvienam metodui būdingi intervalai. Dėl metodų skirtumų ir kryžminio reaktyvumo su metabolitais skirtingais metodais gautos vertės negali būti sukeičiamos viena su kita, negalima joms taikyti korekcijos faktorių. Dėl šios priežasties kiekvieną pacientą rekomenduojama nuosekliai tirti tuo pačiu tyrimu. Optimalios dozės korekcija turi būti paremta daugiau kaip vienu mažiausios koncentracijos mėginiu.

Specifinės eksploatacinės charakteristikos

Reprezentatyvūs eksploataciniai rezultatai, gauti naudojant komerciškai prieinamą automatizuotus klinikinės chemijos analizatorius, atliekančius turbidimetrinę kiekybinę analizę, nurodyti toliau.

Atsakomybės neprisiėmimas. Ne visų populiacijų organų transplantai yra patvirtinti visuose reguliuojamuose regionuose. Informacijos apie naudojimą konkrečiose valstybėse rasite lentelėje, esančioje skyrelyje „Naudojimo paskirtis“.

Jautrumas

Tyrimo „QMS Everolimus“ kiekybinio vertinimo riba (KVR) apibrėžiama kaip mažiausia koncentracija, kai gaunamos priimtinos skirtingų tyrimų preciziškumo ir aptikimo vertės (dažniausiai laikoma $\leq 20\%$ VK esant $\pm 15\%$ aptikimui). Nustatyta KVR yra 1,3 ng/ml.

Tyrimo intervalas

Tyrimo intervalas yra nuo 1,5 iki 20 ng/ml.

Tikslumas

Tiesiškumo tyrimai buvo atlikti skiedžiant paciento didelės koncentracijos mėginį iki koncentracijų visame tyrimo intervale. Skiediniai buvo paruošti skiedžiant visos sudėties kraujo hemolizatu. Konkrečių skiedinių tiesiškumas laikytas priimtinu, jei procentinis aptikimas buvo 100 ± 10 .

Tiesiškumas

Teorinė koncentracija (ng/ml)	12 pakart. vid.	VK, %	Aptikimas, %
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

Metodų palyginimas

Koreliacinis tyrimas atliktas naudojant 150 inksto transplantu pacientų mėginių. Tyrimo „QMS Everolimus“ rezultatai buvo palyginti su LC / MS (skysčių chromatografijos / masių spektrometrijos) rezultatais. Toliau pateikti Pasingo-Babloko⁹ regresinės analizės rezultatai.

Krypties koeficientas	1,11
Y ašies sankirta	-0,005
Koreliacijos koeficientas (R)	0,96
Mėginių skaičius	150

Antrasis koreliacinis tyrimas atliktas naudojant 41 pacientų su širdies transplantu mėginį. Šio tyrimo „QMS Everolimus“ rezultatai buvo palyginti su LC / MS rezultatais. Toliau pateikti Pasingo-Babloko regresinės analizės rezultatai.

Krypties koeficientas	1,00
Y ašies sankirta	-0,15
Koreliacijos koeficientas (R)	0,96
Mėginių skaičius	41

Trečiasis koreliacinis tyrimas atliktas naudojant 111 pacientų su kepenų transplantu mėginių. Šio tyrimo „QMS Everolimus“ rezultatai buvo palyginti su LC / MS rezultatais. Toliau pateikti Pasingo-Babloko regresinės analizės rezultatai.

Krypties koeficientas	0,98
Y ašies sankirta	-0,06
Koreliacijos koeficientas (R)	0,93
Mėginių skaičius	111

Preciziškumas

Preciziškumas buvo nustatytas, kaip aprašoma NCCLS (Nacionalinio klinikinių laboratorijų standartų komiteto) protokole EP5-A2.¹⁰

Atliekant tyrimą naudotos trijų koncentracijų kontrolinės medžiagos žmogaus kraujo pagrindu (jose buvo everolimuzo) bei trijų koncentracijų grupių pacientų mėginiai. Kiekviena koncentracija buvo tiriama 20 dienų, kartojant du kartus per dieną. Visus tą pačią dieną atliekamus tyrimus skyrė mažiausiai dvi valandos. Apskaičiuoti vidurkiai, dienos tyrimų, kiekvieno tyrimo pakartojimų bei bendrieji SN ir VK (%). Toliau pateikti reprezentatyvūs rezultatai.

Kontrolinė medžiaga	N	Vidurkis (ng/ml)	Pakartojimų		Dienos		Bendris	
			SN	VK (%)	SN	VK (%)	SN	VK (%)
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
Pacientų grupės								
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

Trukdanti medžiagos

Specifiškumas

Trukdžių tyrimai atlikti vadovaujantis NCCLS protokolu EP7-A.^{11,12} Iširtas pagrindinių galimų everolimuzo metabolitų kryžminis reaktyvumas. Kiti medikamentai, įprastai skiriami su everolimuzu, ir endogeninės medžiagos taip pat tirtos siekiant nustatyti, ar šie junginiai veikia everolimuzo koncentracijos kiekybinį vertinimą atliekant tyrimą „QMS Everolimus“.

Metabolitai

Buvo atlikti tyrimai, siekiant išanalizuoti „QMS Everolimus“ antiserumo kryžminį reaktyvumą su pagrindiniais everolimuzo metabolitais. Į žmogaus kraujo hemolizatą, kuriame buvo 5 ng/ml everolimuzo medžiagos, buvo pridėta dviejų koncentracijų tiriamųjų junginių, šie tuomet iširti atliekant tyrimą „QMS Everolimus“. Apskaičiuotas procentinis kryžminis reaktyvumas. Rezultatai pateikti toliau.

Tirtas junginys	Tirta koncentracija (ng/ml)	Aptikta koncentracija (ng/ml)	Kryžminis reaktyvumas, %
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	NA
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

NA – neaptikta

Be to, buvo atlikti tyrimai siekiant išanalizuoti „QMS Everolimus“ antiserumo kryžminį reaktyvumą su sirolimuzu ir jo pagrindiniais metabolitais. Į žmogaus kraujo hemolizatą, kuriame buvo 5,5 ng/ml everolimuzo medžiagos, buvo pridėta tiriamųjų junginių, šie tuomet iširti atliekant tyrimą „QMS Everolimus“. Apskaičiuotas procentinis kryžminis reaktyvumas. Rezultatai pateikti toliau.

Tirtas junginys	Tirta koncentracija (ng/ml)	Aptikta koncentracija (ng/ml)	Kryžminis reaktyvumas, %
Sirolimuzas	10	9,94	46
Trihidroksisirolimuzas; 7,41-0-didesmetilo sirolimuzas	90	9,34	4
41-0-desmetil-hidroksisirolimuzas	90	8,55	3
41-0-desmetil-hidroksisirolimuzas; 7-0-desmetilo sirolimuzas	90	7,29	2
11-hidroksisirolimuzas	90	16,43	12
11-hidroksisirolimuzo izomeras	90	11,00	6
Hidroksisirolimuzas	90	6,96	2
N-oksido sirolimuzas	90	12,10	7
Hidroksilo sirolimuzo arba N-oksido sirolimuzo izomeras	90	6,71	1
41-0-desmetilo sirolimuzas; 32-0-desmetilo sirolimuzas	30	18,32	45

Endogeninės medžiagos

Toliau išvardyti junginiai, kurių nurodytas koncentracijas tiriant tyrimu „QMS Everolimus“, everolimuzo aptikimo rezultatų paklaida buvo mažesnė nei 10 %. Rezultatai pateikti toliau.

Trukdanti medžiaga	Trukdanti koncentracija	N	Everolimuzas (ng/ml)	Aptikimas, %
Bilirubinas	60 mg/dl	10	4,45	95,86
Cholesterolis	347 mg/dl	3	4,22	101,10
Kreatininas	5 mg/dl	3	5,40	99,60
Gama globulinas	12 g/dl	3	4,06	92,86
1 tipo HAMA*	Normali žmogaus konc.	3	4,22	102,92
2 tipo HAMA*	Normali žmogaus konc.	3	4,22	95,02
Hematokritas	60 %	10	4,18	101,89
Reumatinis faktorius	1 350 IU	3	4,22	101,42
Bendrasis baltymų kiekis	12 g/dl	3	4,06	105,17
Trigliceridai	1 500 mg/dl	3	4,22	100,60
Šlapimo rūgštis	40 mg/dl	3	4,22	99,53

* HAMA – žmogaus antikūnai prieš pelės imunoglobuliną

Medžiagos kryžminis reaktyvumas

Buvo ištirtas kryžminis reaktyvumas su medžiagomis, paprastai skiriamomis kartu su everolimuzu. Medžiagos, pasižyminčios kryžmini reaktyvumu, buvo analizuojamos everolimuzu iki 5–6 ng/ml prisotintame hemolizate. Ištirti toliau nurodyti junginiai.

Junginys	Tirta koncentracija (µg/ml)	Kryžminis reaktyvumas, %
Acetaminofenas	200	NA
N-acetilprokainamidas	120	NA
Acikloviras	1 000	0,0
Albuterolis	0,18	NA
Alopurinolis	60	NA
Amikacinas	150	0,0
Amfotericinas B	100	0,0
Askorbo rūgštis	30	NA
Atenolis	40	NA
Azotiprenas	10	NA
Baktrimas (5:1 sulfametoksazolas: trimetoprimas)	525 – sulfametoksazolas, 45 – trimetoprimas	0,0
Kofeinas	100	NA
Kaptoprilis	50	0,0
Karbamazepinas	120	0,0
Cefakloras	230	NA
Chloramfenikolis	250	NA
Cimetidinas	100	NA
Ciprofloksacinas	250	0,0
Ciklosporinas A	1	NA
Digoksinas	0,01	-2,0
Dizopiramidas	30	0,0
Eritromicinas	200	0,0
Etanolis	3 500	NA
Flukonazolis	75	0,0
Flucitozinas	300	0,0
Folio rūgštis	0,01	NA
Furozemidas	100	NA
Gancikloviras	1 000	NA
Gemfibrozilas	75	NA
Gentamicinas	20	NA
Glipizidas	60	NA

Lentelės tęs.

Junginys	Tirta koncentracija (µg/ml)	Kryžminis reaktyvumas, %
Gliburidas	40	NA
Heparinas	16	0,0
Hidralazinas	32	NA
Hidrochlorotiazidas	40	NA
Ibuprofenas	400	NA
Insulinas	0,0167	1,0
Intralipidas	15 000	NA
Izoniazidas	70	NA
Izoproterenolio HCl	0,06	NA
Itrakonazolas	17	NA
Kanamicinas A	100	NA
Kanamicinas B	100	NA
Ketokonazolas	10	NA
Labetalolis	200	NA
Lidokainas	100	NA
Litis	22,2	NA
Lovastatinas	4	0,0
Metformino HCl	5 100	NA
Meticilinas	240	NA
Metotreksatas	910	NA
Metoklopramidas	4	NA
Mizoprostolis	0,015	NA
Morfino sulfatas	6	NA
Mikofenolinė rūgštis	250	NA
Nadololis	333	NA
Naprosenas	1 000	0,0
Niacinas	800	NA
Nifedipinas	120	0,0
Omeprazolas	14	NA
Pantoprazolo natriis	15	0,0
Penicilinas G	100	0,0
Fenobarbitalis	150	NA
Fenitoinas	100	0,0
Piperacilinas	8	NA
Prazosinas	25	NA
Prednizonas	12	NA
Prednizolonas	12	NA
Primidonas	100	0,0
Prokainamidas	25	NA
Propanolis	0,5	NA
Kvinidinas	100	NA
Ranitidinas	200	NA
Rifampinas	50	0,0
Salicilo rūgštis	500	NA
Sotrastaurinas	40	0,0
Spektinomocinas	100	NA
Sulfametoksazolas	400	0,0
Takrolimuzas	0,04	1,0
Teofilinas	250	NA
Tobramicinas	20	NA

Lentelės tęs.

Junginys	Tirta koncentracija (µg/ml)	Kryžminis reaktyvumas, %
Triamterenas	600	0,0
Trimetoprimas	20	NA
Valgancikloviro HCl	36	0,0
Valproino rūgštis	1 000	0,0
Vankomicinas	630	NA
Verapamilis	10	NA

NA – neaptinkama. Kryžminis reaktyvumas laikomas neaptinkamu, jei skirtumas tarp prisotinto mėginio ir kontrolinės medžiagos yra mažesnis nei standartinis nuokrypis tarp kontrolinės medžiagos pakartojimų.

Literatūra

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.

Žodynėlis:

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



Microgenics Corporation
46500 Kato Road
Fremont, CA 94538 USA
US Customer and
Technical Support:
1-800-232-3342



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



Lapelio naujinius rasite apsilankę adresu:
www.thermofisher.com/diagnostics

Kitos valstybės:

kreipkitės į savo vietinį „Thermo Fisher Scientific“ atstovą.

© 2019 m. „Thermo Fisher Scientific Inc.“. Visos teisės saugomos.

„Certican“ yra registruotas prekės ženklas, priklausantis „Novartis“. Visi kiti prekės ženklai yra įmonės „Thermo Fisher Scientific“ ir patrunuojamųjų įmonių nuosavybė.

0160060-J-LT
2019 07

thermo
scientific