

IVD Kun for in vitro-diagnostikk

REF 0373852

Les dette pakningsvedlegget for Quantitative Microsphere System (QMS – kvantitativ mikrokulesystem) grundig før bruk. Følg instruksjonene i pakningsvedlegget. Pålitelige analyseresultater kan ikke garanteres hvis det forekommer avvik fra instruksjonene i dette pakningsvedlegget.

Tiltenkt bruk

QMS® Everolimus-analysen skal brukes til kvantitativ påvisning av everolimus i humant fullblod på automatiserte analyseapparater for klinisk kjemi.

QMS Everolimus-analysen er ment som en støtte i pleien av pasienter som blir behandlet med everolimus, for de organtransplantasjonsprosedyrene som er angitt i tabellen for hvert enkelt land. I tabellen nedenfor viser en "X" at legemidlet har fått markedsføringstillatelse for den oppgitte transplantattypen.

Land	Transplantattyppe			Land	Transplantattyppe		
	Nyre	Hjerte	Lever		Nyre	Hjerte	Lever
Argentina	X	X	X	Libanon	X	X	X
Australia	X	X		Litauen	X	X	X
Østerrike	X	X	X	Luxemburg	X	X	X
Bahrain	X	X	X	Malaysia	X	X	
Belgia	X	X	X	Malta	X	X	X
Brasil	X	X	X	Nederland	X	X	X
Bulgaria	X	X	X	New Zealand	X	X	X
Canada	X			Norge	X	X	X
Chile	X	X	X	Oman	X	X	X
Colombia	X	X		Peru	X	X	
Costa Rica	X	X	X	Filippinene	X	X	X
Kypros	X	X	X	Polen	X	X	X
Tsjekkia	X	X	X	Portugal	X	X	X
Danmark	X	X	X	Qatar	X	X	
Den dominikanske republikk	X	X		Romania	X	X	X
Ecuador	X	X		Russland	X	X	
Egypt	X	X	X	Saudi-Arabia	X	X	X
Estland	X	X	X	Singapore	X	X	X
Finland	X	X	X	Slovakia	X	X	X
Frankrike	X	X	X	Slovenia	X	X	X
Tyskland	X	X	X	Sør-Afrika	X	X	X
Hellas	X	X	X	Sør-Korea	X	X	X
Hongkong	X	X	X	Spania	X	X	X
Ungarn	X	X	X	Sverige	X	X	X
Island	X	X	X	Sveits	X	X	X
India	X	X		Taiwan	X	X	X
Italia	X	X	X	Thailand	X	X	X
Jordan	X	X		Tyrkia	X	X	X
Kuwait	X	X		Venezuela	X	X	
Latvia	X	X	X				

Sammendrag og forklaring av testen

Everolimus er et makrolidimmunsuppresjonsmiddel som er fremstilt ved kjemisk modifikasjon av det naturlige produktet rapamycin. Rapamycin dannes av visse stammer av *Streptomyces hygroscopicus*.¹

Strategier for immunsuppresjonsbehandling retter seg mot å hindre aktivering og/eller proliferasjon av T-celler. Everolimus fungerer som en proliferasjonshemmer. På cellenivå hemmer everolimus generelt vekstfaktorstimulert celleproliferasjon uansett cellelinje eller vekstfaktor som er involvert. Hemmingen er irreversibel, siden everolimus ikke er en cytotoksisk forbindelse. Everolimus hemmer T-cellenes respons på vekstfaktorer og stopper formering ved kloning av aktiverte T-celler ved å hemme fasen fra G1 til S.³ Kalsineurinhemmere, cyklosporin (CsA) og takrolimus, hindrer aktivering av T-celler ved å hemme omdanningsfasen G0 til G1. Forskjellen i virkemåte mellom everolimus og kalsineurinhemmere som cyklosporin gir adekvat begrunnelse for den farmakodynamiske synergien.^{1,3}

Det anbefales å overvåke everolimuskonsentrasjoner i blod som en støtte i pasientbehandlingen ved klinisk bruk av everolimus.^{4,5} Foretrukket matriser er fullblod, fordi forbindelsen ved terapeutiske konsentrasjoner i hovedsak er fordelt på erytrocytter. Væskromatografi kombinert med massespektrometri er blitt brukt til å måle konsentrasjonen av everolimus i blod.^{6,8}

Prinsippene for prosedyren

QMS Everolimus-analysen er en homogen partikkelbasert turbidimetrisk immunanalyse. Analysen er basert på konkurranse mellom legemiddel i prøven og legemiddel som er festet på en mikropartikkel, for å danne antistoffbindingssteder for everolimusantistoffreagensen. Den everolimusbelagte mikropartikkelreagensen blir raskt agglutinert når antieverolimusantistoffreagensen er til stede, og når konkurrerende legemiddel ikke er til stede. Absorbansendringshastigheten blir målt fotometrisk. Når en prøve som inneholder everolimus, blir tilført, blir agglutinasjonsreaksjonen delvis hemmet, og absorbansendringshastigheten blir lavere. En konsentrasjonsavhengig klassisk agglutinasjonshemmingskurve kan innhentes med maksimal agglutinasjonshastighet ved laveste everolimuskonsentrasjon og laveste agglutinasjonshastighet ved høyeste everolimuskonsentrasjon.

Reagenser

QMS Everolimus leveres som et væskebasert, bruksklart sett med tre reagenser. Settet inneholder:

REF	0373852		
	Reagens 1	1 x 22 ml	
	Reagens 2	1 x 8 ml	
PRE	Utfellingsreagens	1 x 8 ml	

Nødvendig materiell som ikke følger med

REF	Beskrivelse av settet
0373860	QMS Everolimus Calibrators CAL A-F: 1 x 3,0 ml
0373878	QMS Everolimus Controls Levels 1-3: 1 x 3,0 ml Methanol (HPLC grade)

Reaktive innholdsstoffer

INGRED	Innholdsstoff	Konsentrasjon
Reagens 1	IgM-antiserer (geit)	≤ 3,5 %
	Humant serumalbumin (HSA)	≤ 1,0 %
	Anti-everolimus polyklonalt antistoff (kanin)	< 1,0 %
	Natriumazid	≤ 0,09 %
Reagens 2	Everolimusbelagte mikropartikler	< 0,6 %
	Natriumazid	≤ 0,09 %
PRE	Kobber(II)sulfat	≤ 6,4 %
	Natriumazid	≤ 0,09 %

Håndtering og oppbevaring av reagenser

- Reagens 1, Reagens 2 og **PRE** er klare til bruk
- Vend flere ganger før bruk, og unngå dannelse av bobler.
- Fjern eventuelle luftbobler i reagenskassetten med en ny applikatorpinne. Alternativt kan du la reagensen hvile ved den aktuelle oppbevaringstemperaturen og vente til boblene forsvinner. For å minimere volumreduksjon må du ikke bruke en overføringspipette til å fjerne boblene.
- Når én av reagenskassettenes Reagens 1 eller Reagens 2 blir tom, skal du bytte begge kassetten og verifisere kalibrering med minst to kontrollnivåer i samsvar med gjeldende krav til kvalitetskontroll for laboratoriet. Hvis kontrollresultater er utenfor akseptable områder, kan recalibrering være nødvendig.
- Se det analysatorspesifikke analyse-systemparameterarket for reagensens stabilitet under bruk og annen systemspesifikk informasjon.
- Hvis du søler ved et uhell, må du gjøre rent og kassere materiale i samsvar med laboratoriets standardprosedyrer og lokale og nasjonale bestemmelser.
- Hvis emballasjen er skadet ved mottak, må du kontakte representanten for teknisk støtte (se baksiden av dette pakningsvedlegget).

⚠ ADVARSEL: Bobler i reagensen kan hindre riktig registrering av reagensnivået i kassetten og kan forårsake utilstrekkelig aspirering av reagens, som kan påvirke resultater.

^{2°C} ^{-8°C} Uåpnede reagenser er stabile frem til utløpsdatoen når de oppbevares ved 2 til 8 °C. **Reagenser skal ikke fryses eller utsettes for temperaturer over 32 °C.**

☀ Lys kan påvirke stabiliteten til Reagens 2. Ikke utsett reagenser for lys under oppbevaring.

⚠ Advarsler og forsiktighetsregler

For in vitro-diagnostikk. Ikke bland materialer fra sett med ulike lotnummer. Unngå å bruke prøver med for lite tappet volum. Økte mengder av antikoagulant kan gi feil resultater.

☠ ADVARSEL: Dette produktet inneholder komponenter med humant opphav og/eller mulig smittefare. Komponenter fremstilt fra humant blod er blitt testet med metoder godkjent av FDA og viste seg å være ikke-reaktive for HBsAg, anti-HIV 1/2 og anti-HCV. Ingen kjente testmetoder kan imidlertid gi full sikkerhet for at produkter fremstilt fra humane kilder eller inaktiverede mikroorganismer, ikke vil overføre infeksjon. Derfor anbefales det at alt materiale med humant opphav vurderes som potensielt smittefarlig og behandles i samsvar med egnet praksis for biologisk sikkerhet.

FARE: QMS Everolimus Reagens 1 inneholder $\leq 3,5\%$ IgM-antiserer (geit) og $\leq 1,0\%$ polyklonale antistoffer fra kanin.

H317 - Kan utløse en allergisk hudreaksjon.

H334 - Kan gi allergi eller astmasymptomer eller pustevansker ved innånding.

Unngå innånding av tåke/damp. Tilsølte arbeidsklær må ikke fjernes fra arbeidsplassen. Benytt vernehansker/vernebriller/ansiktsskjerm. Ved utilstrekkelig ventilasjon skal åndedrettsvern benyttes. VED HUDKONTAKT: Vask med mye såpe og vann. VED INNÅNDING: Hvis det blir tungt å puste, skal offeret bæres ut i frisk luft og legges i en hvilestilling som gjør det komfortabelt å puste. Ved hudirritasjon eller utslett: Søk legehjelp. Ved symptomer i luftveiene: Kontakt et GIFTINFORMASJONSSENTER eller lege. Tilsølte klær må vaskes før de brukes på nytt. Innhold/beholder skal kasseres i henhold til lokale/regionale/nasjonale/internasjonale bestemmelser.

ADVARSEL: QMS Everolimus [PRE] inneholder $\leq 6,4\%$ kobber(II)sulfat og $\leq 0,09\%$ natriumazid.

H400 – Meget giftig for liv i vann.

H410 – Svært giftig for liv i vann, med langtidsvirkning.

Unngå utslipp til miljøet. Samle opp spill. Innhold/beholder skal kasseres i henhold til lokale/regionale/nasjonale/internasjonale bestemmelser.


Reagenser som brukes i analysekomponentene, inneholder $\leq 0,09\%$ natriumazid. Unngå kontakt med hud og slimhinner. Se SDS for ytterligere forholdsregler, anbefalinger for håndtering og behandling ved utilsikket eksponering.

Innhenting og håndtering av prøvemateriale

Følgende prøvetakingsrør kan brukes til QMS Everolimus-analysen:

	Glass	Plast
Fullblod	EDTA (K ₂)	EDTA (K ₂)

Andre prøvetakingsrør er ikke blitt validert for bruk med QMS Everolimus-analysen. Følg produsentens behandlingsinstruksjoner for alle prøvetakingsrør.

 Bruk av prøver med for lite tappet volum kan gi resultater med feil. Prøvemateriale kan oppbevares i inntil 3 dager ved 2 til 8 °C. Hvis testingen vil skje etter mer enn 3 dager, skal prøvemateriale oppbevares fryst (-20 ± 5 °C) i inntil 28 dager før de blir testet. Lys kan påvirke prøvens stabilitet. Ikke utsett prøver for lys. Prøver til QMS Everolimus-analysen skal tappes umiddelbart før en dose (laveste nivå) for å bekrefte at en adekvat dose er blitt foreskrevet. Det er laveste konsentrasjon som best indikerer det terapeutiske nivået av everolimus.²

Prosedyre

Ekstraksjonsprosedyre for prøver, kalibratører og kontroller

Ekstrakter må kjøres umiddelbart etter ekstraksjon.

1. Klargjør mikrosentrifugerør for ekstraksjon av prøver, kalibratører og kontroller.
2. Kalibratører, kontroller og prøver skal tines fullstendig og bringes til romtemperatur før ekstraksjon. Bland prøver, kalibratører og kontroller godt ved å vende.
3. Pipetter nøyaktig 300 µl av hver kalibrator, kontroll eller prøve som skal analyseres, til det aktuelle mikrosentrifugerøret.
4. Dispenser nøyaktig 350 µl metanol til hvert mikrosentrifugerør.
5. Pipetter nøyaktig 50 µl QMS Everolimus Precipitation-reagens til hvert mikrosentrifugerør.
6. Sett straks lokk på hvert mikrosentrifugerør for å hindre fordampning, bland/vortex deretter kraftig på høyeste hastighet i minst 35 sekunder. Merknad: Det kan være nødvendig å vende røret og blande på nytt for å sikre fullstendig blanding. Etter blanding skal prøve endre farge fra rød til brun.
7. Plasser rørene i en mikrosentrifuge, og sentrifuger i minst 8 minutter ved 13 400 x g.
8. Etter sentrifugering skal supernatanten dekanteres til passende prøvebegre. Unngå å overføre partikler og bobler. Last begrene på instrumentet.
9. Start analysatorkalibreringen eller analyseprosessen umiddelbart for å minimere fordampning av prøvene.
10. Kast ekstrakter etter analysen. Ny testing av prøver krever ferske ekstrakter.

Bruk av strekkoder

Reagensetiketter har en dedikert systemstrekkode som de fleste analysatorer vil ignorere hvis den ikke gjenkjennes. Hvis analysatoren genererer en feilkode, må du dekke til strekkoden med farget teip. Kontakt teknisk støtte for bistand ved behov.

Analyseprosedyre

Analysen utføres ved bølgelengden 700 nm. Du finner en detaljert beskrivelse av kjøring og kalibrering av en analyse i den instrumentspesifikke brukerhåndboken.

Prosedyre for fortynning av prøvemateriale

Bruk QMS Everolimus CAL A (0,0 ng/mL) til å fortynne prøver manuelt utenfor det lineære området for analysen.

Protokoll for manuell fortynning

Du kan fortynne pasientprøver med rapporterte everolimuskonsentrasjoner større enn 20 ng/ml manuelt ved å fortynne prøvematerialet 1 : 1 med QMS Everolimus CAL A (0,0 ng/ml) før prøven ekstraheres. Fortynningen må utføres slik at testresultatet for fortynningen har større verdi enn analysefølsomheten på 1,5 ng/ml. Den rapporterte konsentrasjonen må multipliseres med faktoren for manuell fortynning for å gi den endelige prøvekonsentrasjonen.

Endelig prøvekonsentrasjon = rapportert konsentrasjon x faktor for manuell fortynning

$$\text{Faktor for manuell fortynning} = \frac{\text{volum av prøve} + \text{volum av CAL A}}{\text{volum av prøve}}$$

Kalibrering

QMS Everolimus-analysen må kalibreres med en prosedyre for full kalibrering (6 punkter). For å utføre en full kalibrering må du teste QMS Everolimus Calibrators A,B,C,D,E og F to ganger. Kalibrering er nødvendig for hvert nytt lotnummer. Verifisere kalibreringskurven med minst to kontrollnivåer i samsvar med gjeldende krav til kvalitetskontroll for laboratoriet. Hvis kontrollresultater er utenfor akseptable områder, skal det treffes korrigerings tiltak.

Merknad: Everolimus CAL A er blank for kalibrering ved denne analysen.

Kvalitetskontroll

Hvis det er aktuelt, kan du ta hensyn til laboratoriets standard-SOP(er) (Standard Operating Procedure(s)) og eller kvalitets sikringsplan for ytterligere krav til kvalitetskontroll og mulige korrigerings tiltak. Alle kvalitetskontrollkrav skal innfris i samsvar med lokale og/eller nasjonale bestemmelser eller godkjenningskrav. Hvert laboratorium bør etablere sine egne kontrollområder og sin egen kalibreringsfrekvens.

Anbefalte kontrollkrav for QMS Everolimus-analysen:

- Minimum to kontrollnivåer som dekker det medisinske beslutningsområdet, skal kjøres så ofte det er nødvendig for å kontrollere for ekstraksjonsbatcher.
- Hvis hyppigere kontrollovervåking er nødvendig, skal de etablerte kvalitetskontrollprosedyrene for laboratoriet følges.
- Hvis kvalitetskontrollresultater ikke faller innenfor et akseptabelt område som laboratoriet har fastsatt, kan pasientverdier være tvilsomme, og det skal treffes korrigerings tiltak.

Resultater

Enheter for resultatene av QMS Everolimus-analysen oppgis i ng/ml.

Som for alle analyseresultater skal everolimusverdien brukes sammen med informasjon fra klinisk evaluering og andre diagnostiske prosedyrer.

Resultatfeilkoder

Noen resultater kan inneholde resultatfeilkoder. Du finner en beskrivelse av feilkodene i den instrumentspesifikke brukerhåndboken.

Begrensninger for prosedyren

QMS Everolimus-analysen er utformet kun for å gjenvinne kliniske pasientprøver nøyaktig og ikke prøver med kunstige tilsetninger.

Bare QMS Everolimus Calibrators og Controls skal brukes sammen med QMS Everolimus-analysen. Nøyaktig kvantitativ bestemmelse av everolimus kan ikke oppnås hvis QMS Everolimus Calibrators-settet [REF] (0373860) ikke brukes til kalibrering av QMS Everolimus-analysen.

Analysen skal ikke brukes på pasienter som nylig har fått administrert sirolimus (inntil den opprinnelige sirolimusforbindelsen og metabolittene er fullstendig fjernet), siden analysen har kryssreaksjoner med sirolimus og dets metabolitter.

Forstyrrende heterofile antistoffer forekommer med lav hyppighet i den generelle populasjonen. I sjeldne tilfeller kan prøver inneholde visse heterofile antistoffer. Disse antistoffene kan forårsake autoagglutinasjon i mikropartikkelreaksjonen, noe som fører til manglende registrering og feilaktig lave resultater.

For diagnostiske formål skal testfunn alltid evalueres sammen med pasientens sykehistorie, kliniske undersøkelser og andre funn.

Se i avsnittene Innhenting og håndtering av prøvemateriale og Spesifikke ytelsesegenskaper i dette pakningsvedlegget.

Forventede verdier

Et generelt terapeutisk område for everolimus i fullblod er 3–8 ng/ml. Kompleksiteten til den kliniske tilstanden, individuelle forskjeller i følsomhet overfor immunsuppressive og nefrotoksiske virkninger av everolimus, samtidig administrasjon av andre immunsuppressive midler, typen transplantat, tid etter transplantasjon og flere andre faktorer bidrar til ulike krav til optimale blodnivåer av everolimus. Derfor kan ikke individuelle everolimusverdier brukes som eneste indikator for å gjøre endringer i behandlingsregime, og hver pasient må evalueres grundig før det blir gjort endringer i behandlingsregimet. Hver bruker må etablere områder basert på klinisk erfaring. Terapeutisk område varierer med metoden som blir brukt, og skal derfor etableres for hver metode. Verdier som er innhentet med ulike metoder, kan ikke brukes om hverandre på grunn av ulikheter i metodene og kryssreaktivitet med metabolitter, og korreksjonsfaktorer skal heller ikke benyttes. Derfor anbefales konsekvent bruk av én analysetype for den enkelte pasient. Optimal dosejustering skal baseres på mer enn én enkelt prøve med laveste nivå.

Spesifikke ytelsesegenskaper

Representative ytelsesresultater som er innhentet på en kommersielt tilgjengelig automatisert klinisk kjemi-analysator som benytter turbidimetriske kvantitative analyse, er vist nedenfor.

Merke: Ikke alle organtransplantasjonspopulasjoner har blitt validert i alle myndighetsområder. Se i tabellen under Tiltent bruk for informasjon om landsspesifikk bruk.

Følsomhet

Limit of quantitation (LOQ – kvantiteringsgrensen) for QMS Everolimus-analysen er definert som den laveste konsentrasjonen der presisjon og gjenvinning blir observert på tvers av analyser (ofte forutsatt som $\leq 20\%$ CV med $\pm 15\%$ gjenvinning). LOQ ble bestemt til 1,3 ng/ml.

Analyseområde

Analyseområdet er 1,5 til 20 ng/ml.

Nøyaktighet

Det ble utført linearitetsstudier ved å fortynne en høy pasientprøve til konsentrasjoner som dekket analyseområdet. Fortynningene ble gjort med hemolysat av fullblod. Lineariteten ved spesifikke fortynninger ble regnet som akseptabel hvis prosent gjenvinning var 100 ± 10 .

Linearitet

Teoretisk konsentrasjon (ng/mL)	Gj.sn. av 12 rep.	% CV	% gjenvinning
0,00	0,33	-	0,00
1,12	1,29	17,28	114,70
2,23	2,36	8,36	105,17
4,46	4,34	5,25	96,53
6,70	6,24	3,03	92,51
8,93	8,60	2,55	95,64
11,16	11,14	3,72	99,11
13,39	13,21	2,63	97,94
15,63	15,85	3,17	100,72
17,86	17,88	6,73	99,42
20,09	19,88	3,83	98,24
22,48	22,32	7,82	99,30

Metodesammenligning

Det ble utført en korrelasjonsstudie ved bruk av 150 prøver fra nyretransplantasjonspasienter. Resultater fra QMS Everolimus-analysen ble sammenlignet med resultater fra væskechromatografi/massespektrometri. Resultater av Passing-Babloks⁹ regresjonsanalyse for studien er vist nedenfor.

Helning	1,11
Y-skjæring	-0,005
Korrelasjonskoeffisient (R)	0,96
Antall prøver	150

Det ble utført en korrelasjonsstudie nummer to ved bruk av 41 prøver fra hjertetransplantasjonspasienter. Resultatene fra QMS Everolimus-analysen ble sammenlignet med resultatene fra væskechromatografi/massespektrometri. Resultatene fra Passing-Babloks regresjonsanalyse er vist nedenfor.

Helning	1,00
Y-skjæring	-0,15
Korrelasjonskoeffisient (R)	0,96
Antall prøver	41

En tredje korrelasjonsstudie ble utført med 111 levertransplantasjonspasientprøver. QMS Everolimus-analyseresultater ble sammenlignet med resultatene fra væskechromatografi/massespektrometri. Resultatene fra Passing-Babloks regresjonsanalyse er vist nedenfor.

Helning	0,98
Y-skjæring	-0,06
Korrelasjonskoeffisient (R)	0,93
Antall prøver	111

Presisjon

Presisjon ble bestemt som beskrevet i NCCLS-protokoll EP5-A2.¹⁰

En kontroll med tre nivåer basert på humant blod som inneholder everolimus, og en pasientprøvegruppe med tre nivåer ble brukt i studien. Hvert nivå ble analysert dobbelt, to ganger per dag i 20 dager. Det gikk minst to timer mellom kjøringene hver dag. Middelerverdi samt SD og CV (%) mellom dager, innenfor kjøring og totalt ble beregnet. Representative resultater er vist nedenfor.

Kontroll	N	Middelv. (ng/mL)	Innenfor kjøring		Mellom dager		Totalt	
			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

Pasientgrupper								
1	80	3,87	0,28	7,31	0,18	4,59	0,37	9,45
2	80	8,73	0,18	2,11	0,46	5,24	0,64	7,27
3	80	12,07	0,43	3,59	0,32	2,67	0,80	6,62

Interfererende stoffer

Spesifisitet

Interferensstudier ble utført med NCCLS-protokoll EP7-A som retledning.^{11,12} Kryssreaktivitet ble testet for de tilgjengelige hovedmetabolittene for everolimus. Andre legemidler som rutinemessig administreres sammen med everolimus, samt endogene stoffer ble også testet for å fastslå om disse forbindelsene påvirker kvantiteringen av everolimuskonsentrasjoner ved bruk av QMS Everolimus-analysen.

Metabolitter

Det ble utført studier for å undersøke kryssreaktiviteten mellom QMS Everolimus-antiserum og hovedmetabolitter for everolimus. Forbindelsene som ble testet, ble tilført i to konsentrasjoner til hemolysert humant blod som inneholdt 5 ng/ml av everolimuslegemiddel, og ble testet med QMS Everolimus-analysen. Prosent kryssreaktivitet ble beregnet. Resultatene er vist nedenfor:

Testet forbindelse	Konsentrasjon testet (ng/mL)	Gjenvunnet konsentrasjon (ng/mL)	% kryssreaktivitet
RAD SA	5	6,08	7
RAD SA	20	6,07	2
RAD PSA	5	6,33	12
RAD PSA	20	9,00	16
RAD PC	5	8,86	63
RAD PC	20	17,61	59
45/46 OH RAD	5	5,82	ID
45/46 OH RAD	20	6,13	2
24 OH RAD	5	6,23	9
24 OH RAD	20	6,81	5
25 OH RAD	5	6,56	15
25 OH RAD	20	10,24	22

ID = Ikke detektert

I tillegg ble det utført studier for å undersøke kryssreaktiviteten mellom QMS Everolimus-antiserum og sirolimus og dets hovedmetabolitter. Testede forbindelser ble tilført hemolysert humant blod som inneholdt 5,5 ng/mL av everolimuslegemiddel, og ble testet ved bruk av QMS Everolimus-analysen. Prosent kryssreaktivitet ble beregnet. Resultatene er vist nedenfor.

Sirolimus og sirolimusmetabolitter			
Testet forbindelse	Testet konsentrasjon (ng/mL)	Gjenvunnet konsentrasjon (ng/mL)	% kryssreaktivitet
Sirolimus	10	9,94	46
Trihydroksysirolimus; 7,41-O-didesmetylsirolimus	90	9,34	4
41-O-desmetylhydroksysirolimus	90	8,55	3
41-O-desmetylhydroksysirolimus; 7-O-desmetylsirolimus	90	7,29	2
11-hydroksysirolimus	90	16,43	12
Isomer av 11-hydroksysirolimus	90	11,00	6
Hydroksysirolimus	90	6,96	2
N-oksidsirolimus	90	12,10	7
Isomer av hydroksysirolimus eller N-oksidsirolimus	90	6,71	1
41-O-desmetylsirolimus; 32-O-desmetylsirolimus	30	18,32	45

Endogene stoffer

Når de følgende forbindelsene ble testet med QMS Everolimus-analysen ved de indikerte konsentrasjonene, førte det til mindre enn 10% feil i registreringen av everolimus. Resultatene er vist nedenfor.

Interfererende stoff	Interferent-konsentrasjon	N	Everolimus (ng/mL)	% gjenvinning
Bilirubin	60 mg/dl	10	4,45	95,86
Kolesterol	347 mg/dl	3	4,22	101,10
Kreatinin	5 mg/dl	3	5,40	99,60
Gammaglobulin	12 g/dl	3	4,06	92,86
HAMA type 1*	Normalt humant nivå	3	4,22	102,92
HAMA type 2*	Normalt humant nivå	3	4,22	95,02
Hematokrit	60 %	10	4,18	101,89
Reumatoidfaktor	1350 IE	3	4,22	101,42
Totalprotein	12 g/dl	3	4,06	105,17
Triglycerid	1500 mg/dl	3	4,22	100,60
Urinsyre	40 mg/dl	3	4,22	99,53

*HAMA = humane antimusatistoffer

Legemiddelkryssreaktivitet

Kryssreaktivitet ble testet med legemidler som rutinemessig blir administrert sammen med everolimus. Kryssreaktanter ble analysert i et hemolysat tilsatt everolimus ved 5–6 ng/mL. Følgende forbindelser ble testet.

Forbindelse	Konsentrasjon Testet µg/mL	% kryssreaktivitet
Acetaminofen	200	ID
N-acetylprokainamid	120	ID
Acyclovir	1000	0,0
Albuterol	0,18	ID
Allopurinol	60	ID
Amikacin	150	0,0
Amfotericin B	100	0,0
Askorbinsyre	30	ID
Atenolol	40	ID
Azotiopren	10	ID
Bactrim (5:1 sulfametoksazol: trimetoprim)	525 sulfametoksazol 45 trimetoprim	0,0
Koffein	100	ID
Captopril	50	0,0
Carbamazepin	120	0,0
Cefaclor	230	ID
Kloramfenikol	250	ID
Cimetidin	100	ID
Ciprofloksacin	250	0,0
Cyklosporin A	1	ID
Digoksin	0,01	-2,0
Disopyramid	30	0,0
Erytromycin	200	0,0
Etanol	3500	ID
Flukonazol	75	0,0
Flucytosin	300	0,0
Folsyre	0,01	ID
Furosemid	100	ID
Ganciklovir	1000	ID
Gemfibrozil	75	ID
Gentamicin	20	ID
Glipizid	60	ID

Tabell forts.

Forbindelse	Konsentrasjon Testet µg/mL	% kryssreaktivitet
Glyburid	40	ID
Heparin	16	0,0
Hydralazin	32	ID
Hydroklorotiazid	40	ID
Ibuprofen	400	ID
Insulin	0,0167	1,0
Intralipid	15000	ID
Isoniazid	70	ID
Isoproterenolhydroklorid	0,06	ID
Itrakonazol	17	ID
Kanamycin A	100	ID
Kanamycin B	100	ID
Ketoconazol	10	ID
Labetalol	200	ID
Lidokain	100	ID
Litium	22,2	ID
Lovastatin	4	0,0
Metforminhydroklorid	5100	ID
Meticillin	240	ID
Metotreksat	910	ID
Metoklopramid	4	ID
Misoprostol	0,015	ID
Morfinsulfat	6	ID
Mykofenolsyre	250	ID
Nadolol	333	ID
Naproxen	1000	0,0
Niacin	800	ID
Nifedipin	120	0,0
Omeprazol	14	ID
Pantoprasolnatrium	15	0,0
Penicillin G	100	0,0
Fenobarbital	150	ID
Fenytoin	100	0,0
Piperacillin	8	ID
Prazosin	25	ID
Prednison	12	ID
Prednisolon	12	ID
Primidon	100	0,0
Prokainamid	25	ID
Propanolol	0,5	ID
Kinidin	100	ID
Ranitidin	200	ID
Rifampin	50	0,0
Salisylsyre	500	ID
Sotrastaurin	40	0,0
Spektinomycin	100	ID
Sulfametoksasol	400	0,0
Takrolimus	0,04	1,0
Teofyllin	250	ID
Tobramycin	20	ID

Tabell forts.

Forbindelse	Konsentrasjon Testet µg/mL	% kryssreaktivitet
Triamteren	600	0,0
Trimetoprim	20	ID
Valganciclovir HCl	36	0,0
Valproinsyre	1000	0,0
Vankomycin	630	ID
Verapamil	10	ID

ID = ikke detekterbart. Kryssreaktiviteten anses som ikke detekterbar dersom forskjellen mellom prøvene som er tilsatt teikoplanin, og kontrollene er mindre enn standardavviket for kontrollene.

Referanser

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.

Ordliste:

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



Microgenics Corporation
46500 Kato Road
Fremont, CA 94538 USA
Kundestøtte og teknisk
støtte for USA:
1-800-232-3342



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



Oppdateringer knyttet til pakningsvedlegg finner du på:
www.thermofisher.com/diagnostics

Andre land:

Kontakt den lokale representanten for Thermo Fisher Scientific.

© 2019 Thermo Fisher Scientific Inc. Med enerett.

Certican® er et registrert varemerke som tilhører Novartis®. Alle andre varemerker tilhører Thermo Fisher Scientific og deres datterselskaper.

0160060-J-NO
2019 07

thermo
scientific