

IVD Apenas para utilização em diagnóstico in vitro

REF 0373852

Este folheto da embalagem de sistema de micro-esferas quantitativo (QMS, Quantitative Microsphere System) deve ser cuidadosamente lido antes da utilização. As instruções do folheto da embalagem devem ser cumpridas. A fiabilidade dos resultados do ensaio não pode ser garantida se houver desvios em relação às instruções deste folheto.

Utilização prevista

O ensaio QMS® Everolimus é para ser usado para a determinação quantitativa de everolimus em todo sangue humano em analisadores químicos clínicos automatizados.

O ensaio QMS Everolimus deve ser utilizado como um adjuvante na gestão de pacientes que estão a receber a terapia de everolimus para os procedimentos de transplante de órgãos indicados na tabela para cada país específico. A tabela abaixo indica com um "X" os locais onde a aprovação de mercado foi concedida ao fármaco para cada tipo de transplante.

País	Tipo de transplante			País	Tipo de transplante		
	Rim	Coração	Fígado		Rim	Coração	Fígado
Argentina	X	X	X	Líbano	X	X	X
Austrália	X	X		Lituânia	X	X	X
Áustria	X	X	X	Luxemburgo	X	X	X
Barém	X	X	X	Malásia	X	X	
Bélgica	X	X	X	Malta	X	X	X
Brasil	X	X	X	Países Baixos	X	X	X
Bulgária	X	X	X	Nova Zelândia	X	X	X
Canadá	X			Noruega	X	X	X
Chile	X	X	X	Omã	X	X	X
Colômbia	X	X		Peru	X	X	
Costa Rica	X	X	X	Filipinas	X	X	X
Chipre	X	X	X	Polónia	X	X	X
República Checa	X	X	X	Portugal	X	X	X
Dinamarca	X	X	X	Qatar	X	X	
República Dominicana	X	X		Roménia	X	X	X
Equador	X	X		Rússia	X	X	
Egito	X	X	X	Arábia Saudita	X	X	X
Estónia	X	X	X	Singapura	X	X	X
Finlândia	X	X	X	Eslováquia	X	X	X
França	X	X	X	Eslovénia	X	X	X
Alemanha	X	X	X	África do Sul	X	X	X
Grécia	X	X	X	Coreia do Sul	X	X	X
Hong Kong	X	X	X	Espanha	X	X	X
Hungria	X	X	X	Suécia	X	X	X
Islândia	X	X	X	Suíça	X	X	X
Índia	X	X		Taiwan	X	X	X
Itália	X	X	X	Tailândia	X	X	X
Jordânia	X	X		Turquia	X	X	X
Kuwait	X	X		Venezuela	X	X	
Letónia	X	X	X				

Resumo e explicação do teste

O everolimus é um imunossupressor macrolídeo obtido por modificação química do produto natural rapamicina. A rapamicina é produzida por determinadas estirpes de *Streptomyces hygroscopicus*.¹

As estratégias de tratamento imunossupressor têm como objetivo evitar a ativação e/ou proliferação das células T. O everolimus age como inibidor da proliferação. Ao nível celular, o everolimus inibe, de uma forma geral, a proliferação das células estimulada pelo fator de crescimento, independentemente da estirpe celular ou do fator de crescimento implicados. A inibição é reversível, uma vez que o everolimus não é um composto citotóxico. O everolimus inibe a resposta das células T aos fatores de crescimento que impedem a expansão clonal das células T ativadas inibindo a transição da fase G1 para a fase S.³ Os inibidores da calcineurina, ciclosporina (CsA) e tacrolimus, evitam a ativação das células T inibindo a transição da fase G0 para a fase G1. Os diferentes modos de ação para o everolimus e os inibidores da calcineurina como a ciclosporina oferecem uma fundamentação adequada para a sinergia farmacodinâmica.^{1,3}

Recomenda-se a monitorização das concentrações de everolimus no sangue como auxiliar à gestão de doentes com a utilização clínica de everolimus.^{4,5} A matriz preferida é o sangue total porque, em concentrações terapêuticas, o composto é predominantemente separado em eritrócitos. A cromatografia líquida, juntamente com a espectrometria de massa, tem sido utilizada para medir a concentração de everolimus no sangue.⁶⁻⁸

Princípios do procedimento

O ensaio de QMS Everolimus é um imunoensaio turbidimétrico homogéneo melhorado por partículas. O ensaio baseia-se na concorrência por locais de ligação de anticorpos do reagente do anticorpo de everolimus entre o fármaco na amostra e o fármaco a cobrir uma micropartícula. O reagente da micropartícula revestida por everolimus é rapidamente aglutinado na presença do reagente do anticorpo anti-everolimus e na ausência de qualquer fármaco concorrente na amostra. A alteração da taxa de absorvância é medida por fotometria. Quando é adicionada uma amostra contendo everolimus, a reação de aglutinação é parcialmente inibida, abrandonando a taxa de alteração de absorvância. É possível obter uma curva clássica de inibição de aglutinação dependente de concentração com a taxa máxima de aglutinação com a concentração mais baixa de everolimus ou com a taxa de aglutinação mais baixa e a concentração mais elevada de everolimus.

Reagentes

O QMS Everolimus é fornecido sob a forma de um kit líquido de três reagentes pronto a utilizar que contém:

REF 0373852

Reagente 1 1 x 22 mL
Reagente 2 1 x 8 mL

PRE Reagente de precipitação 1 x 8 mL

Materiais necessários mas não fornecidos

REF

Descrição do kit

0373860 Calibradores QMS Everolimus CAL A-F: 1 x 3,0 mL
0373878 Controlos QMS Everolimus níveis 1-3: 1 x 3,0 mL
Metanol (grau HPLC)

Ingredientes reativos

INGRED	Ingrediente	Concentração
Reagente 1	Antissoro de IgM (cabra)	≤ 3,5%
	Soro-albumina humana (HSA)	≤ 1,0%
	Anticorpo policlonal anti-everolimus (coelho)	< 1,0%
	Azida de sódio	≤ 0,09%
Reagente 2	Micropartículas revestidas de everolimus	< 0,6%
	Azida de sódio	≤ 0,09%
PRE	Sulfato de cobre (II)	≤ 6,4%
	Azida de sódio	≤ 0,09%

Manuseamento e armazenamento dos reagentes

- Reagente 1, Reagente 2 e **PRE** Prontos a utilizar
- Antes de utilizar, inverta diversas vezes, evitando a formação de bolhas.
- Retire as bolhas de ar, se presentes no cartucho do reagente, com um novo stick aplicador. Em alternativa, deixe o reagente repousar à temperatura de armazenamento adequada para permitir que as bolhas dissipem. Para minimizar a redução de volume, não utilize uma pipeta de transferência para retirar as bolhas.
- Quando o cartucho do reagente Reagente 1 ou Reagente 2 ficar vazio, substitua ambos os cartuchos e verifique a calibração com um mínimo de dois níveis de controlos, segundo os requisitos de Controlo de qualidade estabelecidos para o seu laboratório. Se os resultados de controlo saírem dos limites aceitáveis, pode ser necessária a recalibração.
- Consulte, na folha de Parâmetros do sistema de ensaios específica do analisador, informações específicas do sistema.
- No caso de derrame acidental, limpe e elimine o material de acordo com os Procedimentos Operativos Normalizados (PON) do laboratório e os regulamentos locais e estatais.
- No caso de receber uma embalagem danificada, contacte o representante de apoio ao cliente (consulte o verso deste folheto).

⚠ CUIDADO: As bolhas do reagente podem interferir com a deteção adequada do nível do reagente no cartucho, levando a uma aspiração insuficiente de reagente, que pode alterar os resultados.

^{2°C} ^{8°C} Os reagentes por abrir são estáveis até à data de validade se armazenados a 2 - 8 °C. **Não congele reagentes nem os exponha a temperaturas superiores a 32 °C.**

☀ A luz pode afetar a estabilidade de Reagente 2. Mantenha os reagentes armazenados afastados da luz.

⚠ Advertências e precauções

Para utilização em diagnóstico in vitro. Não misture materiais com diferentes números de lote do kit. Evite a utilização de amostras de volume reduzido. Quantidades aumentadas de anti-coagulante podem produzir resultados erróneos.

☠ CUIDADO: Este produto contém componentes de origem humana e/ou potencialmente infecciosos. Os componentes com origem em sangue humano foram testados através de métodos aprovados pela FDA e não apresentaram reação a HBsAg, anti-VIH 1/2 e anti-HCV. Nenhum método de teste conhecido pode oferecer garantia total de que os produtos derivados de fontes humanas ou microrganismos desativados não vão transmitir infeções. Assim, recomenda-se que todos os materiais de origem humana sejam considerados potencialmente infecciosos e manuseados com as práticas de biossegurança adequadas.

PERIGO: O QMS Everolimus Reagente 1 contém $\leq 3,5\%$ de antissoro de IgM (cabra) e $\leq 1,0\%$ de anticorpo policlonal de coelho.

H317 - Pode provocar uma reação alérgica cutânea.

H334 - Quando inalado, pode provocar sintomas de alergia, de asma ou dificuldades respiratórias.

Evitar respirar névoas ou vapores. A roupa de trabalho contaminada não pode sair do local de trabalho. Usar luvas de proteção/proteção ocular/proteção facial. Em caso de ventilação inadequada, usar proteção respiratória. Se entrar em contacto com a pele: lavar com sabão e água abundantes. EM CASO DE INALAÇÃO: em caso de dificuldade respiratória, retirar a vítima para uma zona ao ar livre e mantê-la em repouso numa posição que não dificulte a respiração. Em caso de irritação cutânea ou prurido: consultar um médico. Em caso de sintomas respiratórios: contactar um CENTRO DE INFORMAÇÃO ANTIVENENOS ou um médico. Lavar a roupa contaminada antes de a voltar a usar. Eliminar o conteúdo/recipiente em local conforme os regulamentos locais/regionais/nacionais/internacionais.

ADVERTÊNCIA: O QMS Everolimus [PRE] contém $\leq 6,4\%$ de sulfato de cobre (II) e $\leq 0,09\%$ de azida de sódio.

H400 - Muito tóxico para os organismos aquáticos.

H410 - Muito tóxico para os organismos aquáticos com efeitos duradouros.

Evitar a libertação para o ambiente. Recolher o produto derramado. Eliminar o conteúdo/recipiente em local conforme os regulamentos locais/regionais/nacionais/internacionais.

Os reagentes utilizados nos componentes do ensaio contém $\leq 0,09\%$ de azida de sódio. Evite o contacto com a pele e membranas mucosas. Consulte a ficha de dados de segurança para ver precauções adicionais, instruções de manuseamento e o tratamento para exposições acidentais.

Recolha e manuseamento de amostras

Podem ser utilizados os seguintes tubos de recolha de amostras para o ensaio QMS Everolimus:

	Vidro	Plástico
Sangue total	EDTA (K ₂)	EDTA (K ₂)

Não foram validados outros tubos de recolha de amostras para utilização com o ensaio QMS Everolimus. Siga as instruções de processamento do fabricante para todos os tubos de recolha.

 A utilização de amostras de volume reduzido pode originar resultados erróneos. As amostras podem ser armazenadas até 3 dias entre 2 a 8 °C. Se os testes se atrasarem mais de 3 dias, as amostras devem ser armazenadas congeladas (-20 ± 5 °C) até 28 dias antes do teste. A luz pode afetar a estabilidade das amostras. Mantenha as amostras armazenadas longe da luz. As amostras para o ensaio QMS Everolimus devem ser recolhidas imediatamente antes de uma dose (nível mais baixo) para confirmar que foi recebida uma dose adequada. A concentração ao nível mais baixo é a que melhor indica o nível terapêutico do everolimus.²

Procedimento

Procedimento de extração para amostras, calibradores e controlos

Os extractos devem ser executados imediatamente após a extração.

1. Prepare tubos de microcentrifugação para a extração de amostras, calibradores e controlos.
2. Os calibradores, controlos e amostras devem ser completamente descongelados e devem estar à temperatura ambiente antes da extração. Misture bem as amostras, calibradores e controlos por inversão.
3. Pipete com precisão 300 µL de cada calibrador, controlo ou amostra a avaliar no ensaio para o tubo de microcentrifugação adequado.
4. Coloque com precisão 350 µL de metanol em cada tubo de microcentrifugação.
5. Pipete com precisão 50 µL de reagente de precipitação QMS Everolimus em cada tubo de microcentrifugação.
6. Tape imediatamente cada tubo de microcentrifugação para evitar a evaporação e, em seguida, misture vigorosamente/submeta a um agitador de vórtex à velocidade mais elevada durante 35 segundos no mínimo. Nota: pode ser necessário inverter o tubo e voltar a misturar para assegurar a mistura completa. Depois de misturar, a cor da amostra deve mudar de vermelho para castanho.
7. Coloque os tubos numa microcentrifugadora e centrifugue durante pelo menos 8 minutos a 13 400 x g.
8. Após a centrifugação, decante o sobrenadante para copos de amostras adequados. Evite a transferência de partículas e de bolhas. Coloque os copos no aparelho.
9. Inicie imediatamente a calibração do analisador ou processo de ensaio para minimizar a evaporação da amostra.
10. Elimine os extractos após a análise. Para repetir os testes às amostras são necessárias novas extrações.

Utilização do código de barras

Os rótulos de reagente têm um código de barras de sistema dedicado que a maior parte dos analisadores ignora, se não for reconhecido. Se o analisador enviar um código de erro, cubra o código de barras com uma fita de cor sólida. Contacte os serviços técnicos para obter assistência, se necessário.

Procedimento do ensaio

O ensaio é efetuado a um comprimento de onda de 700 nm. Para obter uma descrição detalhada de como executar e calibrar um ensaio, consulte o manual de funcionamento específico do aparelho.

Procedimento de diluição das amostras

Utilize QMS Everolimus CAL A (0,0 ng/mL) para diluir manualmente as amostras fora da linearidade do ensaio.

Protocolo de diluição manual

É possível efetuar uma diluição manual das amostras de doentes com concentrações de everolimus declaradas superiores a 20 ng/mL fazendo uma diluição 1:1 da amostra com o QMS Everolimus CAL A (0,0 ng/mL) antes de extrair a amostra. A diluição deve ser efetuada de forma que o resultado do teste diluído seja superior à sensibilidade do ensaio de 1,5 ng/mL. A concentração declarada deve ser multiplicada pelo fator de diluição manual para obter a concentração da amostra final.

Concentração da amostra final = Concentração declarada x Fator de diluição manual

$$\text{Fator de diluição manual} = \frac{(\text{Volume da amostra} + \text{Volume de CAL A})}{\text{Volume da amostra}}$$

Calibração

O ensaio QMS Everolimus deve ser calibrado com um procedimento de calibração completo (6 pontos). Para efetuar uma calibração completa, teste os calibradores QMS Everolimus A, B, C, D, E e F em duplicado. A calibração é necessária com cada novo número de lote. Verifique a curva de calibração com um mínimo de dois níveis de controlos, segundo os requisitos de Controlo de qualidade estabelecidos para o seu laboratório. Se os resultados de controlo saírem dos limites aceitáveis, devem ser tomadas ações corretivas.

Nota: O Everolimus CAL A é o branco de calibração para este ensaio.

Controlo de qualidade

Conforme adequado, consulte no(s) Procedimento(s) de Funcionamento Padrão e/ou Plano de Garantia de Qualidade do seu laboratório os requisitos de controlo de qualidade adicionais e potenciais ações corretivas. Todos os requisitos de controlo de qualidade deverão ser realizados em conformidade com as regulamentações locais, estatais e/ou governamentais ou requisitos de acreditação. Cada laboratório deve estabelecer uma frequência de calibração e intervalos de controlo próprios.

Requisitos de controlo recomendados para o ensaio QMS Everolimus:

- Devem ser executados no mínimo dois níveis de controlos abrangendo o intervalo da decisão médica, com a frequência necessária, de forma a controlar os lotes de extração.
- Se for necessária uma monitorização de controlo mais frequente, siga os procedimentos de Controlo de qualidade estabelecidos para o seu laboratório.
- Se os resultados do controlo de qualidade não se encontrarem dentro de um intervalo aceitável definido pelo seu laboratório, os valores dos doentes podem ser suspeitos e devem ser tomadas ações corretivas.

Resultados

As unidades de resultado para o ensaio QMS Everolimus são declaradas em ng/mL.

Tal como acontece com todas as determinações de analitos, o valor do everolimus deve ser utilizado em conjunto com as informações disponíveis das avaliações clínicas e outros procedimentos de diagnóstico

Códigos de erro do resultado

Alguns resultados podem conter Códigos de erro do resultado. Consulte, no manual de funcionamento específico do aparelho, a descrição dos códigos de erro.

Limitações do procedimento

O ensaio QMS Everolimus foi projetado exclusivamente para recolher com precisão amostras clínicas de pacientes e não amostras obtidas artificialmente.

Só devem ser utilizados calibradores e controlos QMS Everolimus com o ensaio QMS Everolimus. Não é possível obter a determinação quantitativa precisa de everolimus se não for utilizado o conjunto de calibradores QMS Everolimus [REF] (0373860) na calibração do ensaio QMS Everolimus.

O ensaio não deve ser utilizado em doentes que tenham recentemente recebido sirolimus (até os metabolitos e o composto principal do sirolimus terem sido totalmente eliminados), uma vez que o ensaio faz reação cruzada com o sirolimus e respetivos metabolitos.

Ocorrem anticorpos heterófilos com interferência a uma frequência baixa na população em geral. Em casos raros, as amostras dos doentes podem conter anticorpos heterófilos. Estes anticorpos podem provocar autoaglutinação do reagente das micropartículas, o que leva a resultados erroneamente baixos não detetados.

Para efeitos de diagnóstico, as descobertas dos testes devem sempre ser avaliadas em conjunto com o historial médico do doente, exames clínicos e outras descobertas.

Consulte as secções Recolha e manuseamento de amostras e Características específicas do desempenho deste folheto.

Valores esperados

O intervalo terapêutico geral para o everolimus no sangue total é de 3-8 ng/mL. A complexidade do estado clínico, diferenças individuais na sensibilidade aos efeitos imunossupressores e nefrotóxicos do everolimus, coadministração de outros imunossupressores, tipo de transplante, tempo após o transplante e diversos outros fatores contribuem para os diferentes requisitos para a otimização dos níveis de sangue do everolimus. Assim, os valores individuais de everolimus não podem ser utilizados como único indicador para fazer alterações no regime de tratamento e cada doente deve ser totalmente avaliado do ponto de vista clínico antes de serem efetuadas alterações no regime de tratamento. Cada utilizador deve estabelecer intervalos com base na experiência clínica. Os intervalos terapêuticos variam segundo o método utilizado, devendo por isso ser estabelecidos para cada método. Os valores obtidos com diferentes métodos não podem ser utilizados alternadamente, devido às diferenças entre os métodos e à reatividade cruzada com os metabolitos, nem devem ser aplicados fatores de correção. Assim, recomenda-se a utilização consistente de um ensaio por cada doente individual. O ajuste ideal da dose deve basear-se em mais do que uma só amostra ao nível mais baixo.

Características específicas do desempenho

São apresentados abaixo os resultados de desempenho representativos obtidos num analisador químico clínico automatizado disponível no mercado que aplica a análise quantitativa turbidimétrica.

Aviso de isenção de responsabilidade: Nem todas as populações de transplantados de órgãos foram validadas em todas as regiões reguladoras. Consulte a tabela na secção Utilização prevista para usos específicos por país.

Sensibilidade

O limite de quantificação (LOQ - Limit of Quantitation) do ensaio QMS Everolimus é definido como a concentração mais baixa na qual se observa um nível aceitável de recuperação e precisão entre ensaios (frequentemente considerado $\leq 20\%$ de CV com recuperação de $\pm 15\%$). Determinou-se o LOQ como 1,3 ng/mL.

Intervalo do ensaio

O intervalo do ensaio vai de 1,5 a 20 ng/mL.

Precisão

Foram efetuados estudos de linearidade através da diluição de uma amostra elevada de doente em concentrações de todo o intervalo do ensaio. As diluições foram feitas com hemolisado de sangue total. A linearidade em diluições específicas foi considerada aceitável se a recuperação percentual fosse de 100 ± 10.

Linearidade

Concentração teórica (ng/mL)	Méd. de 12 repetições	% de CV	% de recuperação
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

Comparação do método

Foi efetuado um estudo de correlação com 150 amostras de doentes de transplante de rim. Os resultados do ensaio QMS Everolimus foram comparados com os resultados de LC/MS. São apresentados abaixo os resultados da análise de regressão Passing-Bablok⁹ para o estudo.

Inclinação	1,11
Interceção com o eixo Y	-0,005
Coefficiente de correlação (R)	0,96
Número de amostras	150

Foi efetuado um segundo estudo de correlação com 41 amostras de doentes de transplante de coração. Os resultados do ensaio QMS Everolimus foram comparados com os resultados de LC/MS. São apresentados abaixo os resultados da análise de regressão Passing-Bablok.

Inclinação	1,00
Interceção com o eixo Y	-0,15
Coefficiente de correlação (R)	0,96
Número de amostras	41

Foi efetuado um terceiro estudo de correlação com 111 amostras de doentes de transplante de fígado. Os resultados do ensaio QMS Everolimus foram comparados com os resultados de LC/MS. São apresentados abaixo os resultados da análise de regressão Passing-Bablok.

Inclinação	0,98
Interceção com o eixo Y	-0,06
Coefficiente de correlação (R)	0,93
Número de amostras	111

Precisão

A precisão foi determinada conforme descrito no protocolo NCCLS EP5-A2.¹⁰

Foram utilizados no estudo um controlo de três níveis com base em sangue humano com everolimus e um conjunto de amostras de doentes de três níveis. Cada nível foi analisado em duplicado duas vezes por dia durante 20 dias. Cada uma das determinações diárias foi feita com um intervalo mínimo de duas horas. Foram calculados os DP e CV (%) médios, entre dias, na mesma determinação e totais. Os resultados representativos são apresentados abaixo.

Controlo	N	Média (ng/mL)	Na mesma determinação		Entre dias		Total	
			DP	CV (%)	DP	CV (%)	DP	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 doentes								
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

Substâncias com interferência

Especificidade

Foram efetuados estudos de interferência com o protocolo NCCLS EP7-A como diretiva.^{11,12} Foi testada a reatividade cruzada relativamente aos principais metabolitos disponíveis do everolimus. Também foram testados outros medicamentos administrados por rotina com o everolimus e substâncias endógenas para determinar se estes compostos afetam a quantificação das concentrações de everolimus com o ensaio QMS Everolimus.

Metabolitos

Foram efetuados estudos para examinar a reatividade cruzada do antissoro QMS Everolimus relativamente aos principais metabolitos do everolimus. Os compostos testados foram adicionados em duas concentrações ao hemolisado de sangue humano com 5 ng/mL de fármaco de everolimus e testados com o ensaio QMS Everolimus. Foi calculada a reatividade cruzada percentual. Os resultados são apresentados abaixo:

Composto testado	Concentração testada (ng/mL)	Concentração recuperada (ng/mL)	% de reatividade 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 = Não detetada

Além disso, foram efetuados estudos para examinar a reatividade cruzada do antissoro QMS Everolimus relativamente ao sirolimus e seus principais metabolitos. Os compostos testados foram adicionados ao hemolisado de sangue humano com 5,5 ng/mL de fármaco de everolimus e testados com o ensaio QMS Everolimus. Foi calculada a reatividade cruzada percentual. Os resultados são apresentados abaixo.

Sirolimus e metabolitos de sirolimus			
Composto testado	Concentração testada (ng/mL)	Concentração recuperada (ng/mL)	% de reatividade cruzada
Sirolimus	10	9,94	46
Trihidroxi-sirolimus; 7,41-O-didesmetil sirolimus	90	9,34	4
41-O-desmetil-hidroxi de sirolimus	90	8,55	3
41-O-desmetil-hidroxi de sirolimus; 7-O-desmetil de sirolimus	90	7,29	2
11-hidroxi de sirolimus	90	16,43	12
Isómero de 11-hidroxi de sirolimus	90	11,00	6
Hidroxi de sirolimus	90	6,96	2
N-óxido de sirolimus	90	12,10	7
Isómero de hidróxido de sirolimus ou N-óxido de sirolimus	90	6,71	1
41-O-desmetil de sirolimus; 32-O-desmetil de sirolimus	30	18,32	45

Substâncias endógenas

Os seguintes compostos, quando testados com o ensaio QMS Everolimus nas concentrações indicadas, resultaram em menos de 10% de erro na detecção de everolimus. Os resultados são apresentados abaixo.

Substância com interferência	Concentração com interferência	N	Everolimus (ng/mL)	% de recuperação
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
Gama globulina	12 g/dL	3	4,06	92,86
HAMA tipo 1*	Nível humano normal	3	4,22	102,92
HAMA tipo 2*	Nível humano normal	3	4,22	95,02
Hematócrito	60%	10	4,18	101,89
Fator reumatóide	1350 IU	3	4,22	101,42
Proteína total	12 g/dL	3	4,06	105,17
Triglicéridos	1500 mg/dL	3	4,22	100,60
Ácido úrico	40 mg/dL	3	4,22	99,53

*HAMA = anticorpos humanos antirratro

Reatividade cruzada do fármaco

A reatividade cruzada foi testada com fármacos administrados por rotina com everolimus. Os reagentes cruzados foram analisados num hemolisado alterado com everolimus a 5-6 ng/mL. Foram testados os seguintes compostos.

Composto	Concentração testada µg/mL	% de reatividade cruzada
Acetaminofeno	200	ND
N-acetilprocainamida	120	ND
Aciclovir	1000	0,0
Salbutamol	0,18	ND
Alopurinol	60	ND
Amicacina	150	0,0
Anfotericina B	100	0,0
Ácido ascórbico	30	ND
Atenolol	40	ND
Azatioprina	10	ND
Bactrim (5:1 Sulfametoxazol: Trimetoprim)	525 sulfametoxazol 45 Trimetoprim	0,0
Cafeína	100	ND
Captopril	50	0,0
Carbamazepina	120	0,0
Cefaclor	230	ND
Cloranfenicol	250	ND
Cimetidina	100	ND
Ciprofloxacina	250	0,0
Ciclosporina A	1	ND
Digoxina	0,01	-2,0
Disopiramida	30	0,0
Eritromicina	200	0,0
Etanol	3500	ND
Fluconazol	75	0,0
Flucitosine	3000	0,0
Ácido fólico	0,01	ND
Furosemida	100	ND
Ganciclovir	1000	ND
Gemfibrozil	75	ND
Gentamicin	20	ND
Glipizide	60	ND

Continuação da tabela

Composto	Concentração testada µg/mL	% de reatividade cruzada
Glyburide	40	ND
Heparina	16	0,0
Hidralazina	32	ND
Hidroclorotiazide	40	ND
Ibuprofeno	400	ND
Insulina	0,0167	1,0
Intralipid	15 000	ND
Isoniazid	70	ND
Isoproterenol HCl	0,06	ND
Itraconazole	17	ND
Kanamycin A	100	ND
Kanamycin B	100	ND
Ketoconazole	10	ND
Labetalol	200	ND
Lidocaina	100	ND
Lítio	22,2	ND
Lovastatin	4	0,0
Metformin HCl	5100	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	1000	0,0
Niacina	800	ND
Nifedipina	120	0,0
Omeprazol	14	ND
Sódio de pantoprazol	15	ND
Penicilina G	100	0,0
Fenobarbital	150	ND
Fenitoína	100	0,0
Piperacilina	8	ND
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
Sotrastaurina	40	0,0
Espectinomicina	100	ND
Sulfametoxazol	400	0,0
Tacrolimus	0,04	1,0
Teofilina	250	ND
Tobramicina	20	ND

Continuação da tabela

Composto	Concentração testada µg/mL	% de reatividade cruzada
Triamtereno	600	0,0
Trimetoprim	20	ND
Valganciclovir HCl	36	0,0
Ácido valproico	1000	0,0
Vancomicina	630	ND
Verapamil	10	ND

ND = Não detetável. A reatividade cruzada é considerada não detetável se a diferença entre a amostra enriquecida e o controlo for menor do que o desvio padrão das repetições de controlo.

Bibliografia

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.

Glossário:

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



Microgenics Corporation
46500 Kato Road
Fremont, CA 94538 USA
Assistência técnica
e ao cliente nos EUA:
1-800-232-3342



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



Poderá obter atualizações do folheto em:
www.thermofisher.com/diagnostics

Outros países:

Contacte o representante local da Thermo Fisher Scientific.

© 2019 Thermo Fisher Scientific Inc. Todos os direitos reservados.

Certican® é uma marca comercial registada da Novartis®. Todas as outras marcas comerciais são propriedade da Thermo Fisher Scientific e das respetivas filiais.

0160060-3-PT
2024 01

thermo
scientific