

IVD Для использования в диагностике in vitro

REF 0373852

Необходимо внимательно прочитать данный вкладыш в упаковке системы Quantitative Microsphere System (QMS) перед использованием системы. Соответственно, необходимо соблюдать инструкции, содержащиеся в вкладыше. При любых отклонениях от инструкций, содержащихся в данном вкладыше, надежность результатов гарантироваться не может.

Использование по назначению

Анализ QMS® Everolimus применяется для количественного определения эверолимуса в цельной крови человека на автоматических клинических химических анализаторах.

Анализ QMS Everolimus является вспомогательным средством при ведении пациентов, получающих лечение эверолимусом после трансплантации органов, указанных в таблице отдельно для каждой страны. В нижеприведенной таблице знаком «X» обозначены страны, в которых получено разрешение на продажу данного лекарства для указанного типа трансплантата.

Страна	Тип трансплантата			Страна	Тип трансплантата		
	Почка	Сердце	Печень		Почка	Сердце	Печень
Аргентина	X	X	X	Ливан	X	X	X
Австралия	X	X		Литва	X	X	X
Австрия	X	X	X	Люксембург	X	X	X
Бахрейн	X	X	X	Малайзия	X	X	
Бельгия	X	X	X	Мальта	X	X	X
Бразилия	X	X	X	Нидерланды	X	X	X
Болгария	X	X	X	Новая Зеландия	X	X	X
Канада	X			Норвегия	X	X	X
Чили	X	X	X	Оман	X	X	X
Колумбия	X	X		Перу	X	X	
Коста-Рика	X	X	X	Филиппины	X	X	X
Кипр	X	X	X	Польша	X	X	X
Чешская Республика	X	X	X	Португалия	X	X	X
Дания	X	X	X	Катар	X	X	
Доминиканская Республика	X	X		Румыния	X	X	X
Эквадор	X	X		Россия	X	X	
Египет	X	X	X	Саудовская Аравия	X	X	X
Эстония	X	X	X	Сингапур	X	X	X
Финляндия	X	X	X	Словакия	X	X	X
Франция	X	X	X	Словения	X	X	X
Германия	X	X	X	ЮАР	X	X	X
Греция	X	X	X	Южная Корея	X	X	X
Гонконг	X	X	X	Испания	X	X	X
Венгрия	X	X	X	Швеция	X	X	X
Исландия	X	X	X	Швейцария	X	X	X
Индия	X	X		Тайвань	X	X	X
Италия	X	X	X	Таиланд	X	X	X
Иордания	X	X		Турция	X	X	X
Кувейт	X	X		Венесуэла	X	X	
Латвия	X	X	X				

Краткое описание и объяснение теста

Эверолимус — это иммунодепрессант группы макролидов, полученный химической модификацией природного продукта рапамицина. Рапамицин продуцируется некоторыми штаммами *Streptomyces hygroscopicus*¹.

Стратегии иммунодепрессивной терапии направлены на предотвращение активации и/или пролиферации Т-лимфоцитов. Эверолимус ингибирует пролиферацию. На клеточном уровне эверолимус ингибирует, в общих чертах, клеточную пролиферацию, стимулированную факторами роста, вне зависимости от клеточной родословной или задействованного фактора роста. Ингибирование обратимо, поскольку эверолимус не является цитотоксическим препаратом. Эверолимус ингибирует ответ Т-лимфоцитов на факторы роста, останавливая клональную экспансию активированных Т-лимфоцитов путем ингибирования перехода от фазы G1 к фазе S³.

Ингибиторы кальциневрина, циклоспорин (CsA) и такролимус, предотвращают активацию Т-лимфоцитов, ингибируя переход от фазы G0 к фазе G1. Различные механизмы действия эверолимуса и ингибиторов кальциневрина, таких как циклоспорин, обеспечивают достаточное основание для фармакодинамической синергии¹⁻³.

Контроль концентрации эверолимуса в крови рекомендуется как вспомогательное средство при ведении пациентов с клиническим применением эверолимуса^{4,5}. Предпочтительная матрица — цельная кровь, поскольку в терапевтических концентрациях препарат главным образом распределяется в эритроциты. Для измерения концентрации эверолимуса в крови использовалась жидкостная хроматография в сочетании с масс-спектрометрией⁶⁻⁸.

Принципы методики

Анализ QMS Everolimus — это гомогенный турбидиметрический иммуноанализ с латексным усилением. Анализ основан на конкуренции между лекарственным препаратом в образце и лекарственным препаратом, нанесенным на микрочастицы, за участки связывания антител реагента антител к эверолимусу. Реагент микрочастиц, покрытых эверолимусом, быстро агрегируется в присутствии реагента антител к эверолимусу и в отсутствие каких-либо конкурирующих лекарственных препаратов в образце. Скорость изменения поглощения измеряется фотометрически. При добавлении образца, содержащего эверолимус, реакция агрегации частично ингибируется, замедляя скорость изменения поглощения. Можно построить классическую кривую ингибирования агрегации в зависимости от концентрации с максимальной скоростью агрегации при минимальной концентрации эверолимуса и минимальной скоростью агрегации при максимальной концентрации эверолимуса.

Реагенты

QMS Everolimus поставляется в виде жидкого готового к применению трехкомпонентного набора, который содержит:

REF 0373852		
Реагент 1		1 x 22 мл
Реагент 2		1 x 8 мл
PRE Реагент осаждения Precipitation Reagent		1 x 8 мл

Необходимые, но не предоставляемые материалы

REF 0373860	Описание набора
0373878	Калибраторы QMS Everolimus CAL A-F: 1 x 3,0 мл
	Контрольные уровни 1-3 QMS Everolimus: 1 x 3,0 мл
	Метанол (ВЭЖХ качества)

Реакционные ингредиенты

INGRED	Ингредиент	Концентрация
Реагент 1	Антисыворотка к иммуноглобулину IgM (козьей)	≤3,5%
	Человеческий сывороточный альбумин (ЧСА)	≤1,0%
	Поликлональные антитела к эверолимусу (кролика)	<1,0%
	Азид натрия	≤0,09%
Реагент 2	Покрытые эверолимусом микрочастицы	<0,6%
	Азид натрия	≤0,09%
PRE	Сульфат меди (II)	≤6,4%
	Азид натрия	≤0,09%

Обращение с реагентами и их хранение

- Реагент 1, Реагент 2 и **PRE** готовы к применению
- Перед использованием несколько раз переверните, избегая образования пузырьков.
- Если в картридже с реагентом образовались воздушные пузырьки, удалите их новой палочкой-апликатором. Либо дайте реагенту постоять при надлежащей температуре хранения, чтобы пузырьки разошлись. Во избежание уменьшения объема не используйте для удаления пузырьков пипетку для переноса материала.
- Когда картридж с реагентом Реагент 1 или Реагент 2 опустеет, замените оба картриджа и проверьте калибровку минимум с двумя контрольными уровнями, согласно утвержденным требованиям контроля качества вашей лаборатории. Если результаты контроля выходят за рамки диапазона приемлемых значений, может потребоваться повторная калибровка.
- Специфичные для системы данные, см. в таблице параметров системы анализа каждого конкретного анализатора.
- При случайном разливе очистите и утилизируйте материал в соответствии с СОП вашей лаборатории, местными и государственными постановлениями.
- В случае обнаружения повреждения упаковки по прибытии свяжитесь со своим представителем службы технической поддержки (см. обратную сторону данного листка-вкладыша).

⚠ ОСТОРОЖНО! Пузырьки в реагенте могут помешать правильному определению уровня реагента в картридже и повлечь недостаточную аспирацию реагента, что может повлиять на результаты.

2°C - 8°C
 Закрытые реагенты стабильны до истечения срока годности при хранении при температуре 2–8 °C. **Не замораживайте реагенты и не подвергайте их температурам выше 32 °C.**

☀ Свет может повлиять на стабильность Реагент 2. Храните реагенты в темном месте.

⚠ Предупреждения и предостережения

Для использования в диагностике in vitro. Не смешивайте материалы из наборов с разными номерами лотов. Старайтесь не использовать образцы малого объема. Повышенное количество антикоагулянта может привести к ошибочным результатам.

ОСТОРОЖНО! Данный продукт содержит компоненты человеческого происхождения и/или потенциально инфекционные компоненты. Компоненты, полученные из человеческой крови, были протестированы утвержденными FDA методами и найдены нечувствительными к HBsAg, anti-HIV 1/2 и anti-HCV. Ни один существующий метод не дает полную гарантию того, что продукты, произведенные из веществ человеческого происхождения или инактивированных микроорганизмов, не могут передать инфекцию. Поэтому рекомендуется считать все материалы человеческого происхождения потенциально инфекционными и соблюдать при обращении с ними надлежащие правила биологической безопасности.

ОПАСНОСТЬ! Тест на эверолимус QMS Everolimus Реагент 1 содержит $\leq 3,5$ % козьей антисыворотки к иммуноглобулину IgM и $\leq 1,0$ % поликлональных антител кролика.
 H317 - Может вызывать аллергическую кожную реакцию.
 H334 - В случае вдыхания может вызывать симптомы аллергии/астмы или затруднять дыхание.

Избегайте вдыхания капель или испарений. Ношение загрязненной рабочей одежды за пределами рабочего места не разрешается. Следует надевать защитные перчатки и средства защиты глаз и лица. В случае недостаточной вентиляции следует надевать средства защиты органов дыхания. В случае попадания на кожу: смойте большим количеством мыла и воды. В СЛУЧАЕ ВДЫХАНИЯ: если дыхание затруднено, вынесите пострадавшего на свежий воздух и оставьте в положении, удобном для дыхания. В случае раздражения кожи или сыпи: обратитесь за медицинской помощью. В случае респираторных симптомов: позвоните в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или вызовите врача. Загрязненную одежду необходимо стирать перед повторным использованием. Выбрасывайте содержимое и контейнеры в пунктах утилизации в соответствии с местными/национальными/международными нормативными предписаниями.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ! Тест на эверолимус QMS Everolimus содержит $\leq 6,4$ % сульфата меди (II) и $\leq 0,09$ % азида натрия.
 H400 — Вещество крайне токсично для водных организмов.
 H410 — Вещество крайне токсично для водных организмов с долговременными последствиями.

Не допускайте утечки вещества в окружающую среду. Соберите разлитое вещество. Контейнер и его содержимое необходимо утилизировать в соответствии с местными/региональными/национальными/международными нормативными требованиями.

Реагенты этой системы содержат $\leq 0,09$ % азида натрия. Избегайте контакта с кожей и слизистыми оболочками. Дополнительные меры предосторожности, инструкции по обработке и действиям при случайном контакте см. в сертификате безопасности.

Забор образцов для анализа и обращение с ними

Для анализа QMS Everolimus можно использовать следующие пробирки для забора образцов:

	Стеклянные	Пластмассовые
Цельная кровь	EDTA (K ₂)	EDTA (K ₂)

Другие пробирки для забора образцов не прошли валидацию для использования с анализом QMS Everolimus. Для всех пробирок для забора образцов следуйте инструкции производителя по обработке.

Использование образцов малого объема может привести к ошибочным результатам. Образцы можно хранить до трех дней при температуре 2–8 °C. Если тестирование отложено больше чем на 3 дня, образцы необходимо заморозить (-20 ± 5 °C) на срок до 28 дней перед тестированием. Свет может повлиять на стабильность образцов. Храните образцы в темном месте. Образцы для анализа QMS Everolimus необходимо брать непосредственно перед приемом лекарства (при минимальном уровне препарата в крови), чтобы убедиться в назначении достаточной дозы. Минимальная концентрация наиболее показательна для терапевтического уровня эверолимуса².

Методика

Методика экстракции для образцов, калибраторов и контролей

Экстракты подлежат тестированию сразу после экстракции.

1. Приготовьте микроцентрифужные пробирки для экстракции образцов, калибраторов и контролей.
2. Калибраторы, контроли и образцы перед экстракцией должны полностью оттаять и достигнуть комнатной температуры. Хорошо перемешайте образцы, калибраторы и контроли пероворачиванием.
3. Аккуратно отберите пилеткой 300 мкл каждого калибратора, контроля или образца, подлежащего анализу, в соответствующую микроцентрифужную пробирку.
4. Аккуратно отмерьте 350 мкл метанола в каждую микроцентрифужную пробирку.
5. Аккуратно отберите пилеткой 50 мкл реагента осаждения QMS Everolimus Precipitation в каждую микроцентрифужную пробирку.
6. Сразу же закройте микроцентрифужные пробирки для предотвращения испарения и энергично перемешайте/встряхните на вортесе на максимальной скорости не менее 35 секунд. Примечание. Возможно, потребуется перевернуть пробирку и перемешать еще раз для достижения полного перемешивания. После перемешивания цвет образца должен измениться с красного на коричневый.
7. Поместите пробирки в микроцентрифугу и центрифугируйте не менее 8 минут при 13 400 g.
8. После центрифугирования декантируйте супернатант в подходящие стаканчики для образцов. Избегайте переноса взвеси и пузырьков. Загрузите стаканчики в прибор.
9. Сразу же начните калибровку анализатора или процесс анализа для минимизации испарения образца.
10. Утилизируйте экстракты после анализа. Для повторного тестирования нужны свежие экстракты.

Назначение штрихкода

На этикетках реагентов указан специальный штрихкод, который в случае нераспознавания будет проигнорирован большинством анализаторов. Если анализатор выдает ошибку, наложите на штрихкод одноцветную пленку. При необходимости обратитесь за помощью в отдел технического обслуживания.

Процедура проведения анализа

Анализ проводится при длине волны 700 нм. Подробное описание проведения и калибровки анализа см. в руководстве по эксплуатации конкретного прибора.

Методика разбавления образца

Используйте QMS Everolimus CAL A (0,0 нг/мл) для ручного разбавления образцов, лежащих за пределами линейности анализа.

Протокол ручного разбавления

Ручное разбавление может осуществляться для образцов пациентов, в которых отмечена концентрация эверолимуса выше 20 нг/мл, путем разбавления образца QMS Everolimus CAL A (0,0 нг/мл) в отношении 1:1 перед экстракцией образца. Разбавление должно быть проведено таким образом, чтобы значение результата теста с разбавлением было выше чувствительности анализа, составляющей 1,5 нг/мл. Отмеченную концентрацию необходимо умножить на коэффициент ручного разбавления, чтобы получить итоговую концентрацию образца.

Итоговая концентрация образца = Отмеченная концентрация × Коэффициент ручного разбавления

$$\text{Коэффициент ручного разбавления} = \frac{\text{Объем образца} + \text{Объем CAL A}}{\text{Объем образца}}$$

Калибровка

Анализ QMS Everolimus необходимо калибровать при помощи полной (6-точечной) калибровочной методики. Для проведения полной калибровки протестируйте калибраторы QMS Everolimus Calibrator A, B, C, D, E и F дважды. Калибровка необходима для каждого нового номера лота. Проверьте калибровочную кривую минимум с двумя контрольными уровнями, согласно утвержденным требованиям контроля качества вашей лаборатории. Если результаты контроля выходят за рамки диапазона приемлемых значений, необходимо выполнить коррекцию.

Примечание. Everolimus CAL A — калибровочная холостая проба для данного анализа.

Контроль качества

При необходимости обратитесь к стандартным операционным процедурам и/или плану обеспечения качества вашей лаборатории за дополнительными требованиями контроля качества и возможными корректирующими действиями. Все требования контроля качества должны выполняться в соответствии с местными, областными и/или государственными постановлениями или аттестационными требованиями. Каждая лаборатория должна установить свои контрольные диапазоны и частоту калибровки.

Рекомендованные контрольные требования для анализа QMS Everolimus:

- Необходимо запускать не менее двух контрольных уровней, покрывающих диапазон принятия медицинских решений, по мере необходимости для контроля экстракционных партий.
- Если требуется более частое контрольное наблюдение, следуйте утвержденным процедурам контроля качества вашей лаборатории.
- Если результаты контроля качества выходят за рамки диапазона приемлемых значений, заданного вашей лабораторией, результаты пациента могут быть сомнительными и необходимы корректирующие действия.

Результаты

Единицы измерения результатов в отчете по анализу QMS Everolimus — нг/мл.

Как и для любых аналитических определений, значение эверолимуса должно использоваться в сочетании с информацией, полученной при клинической оценке и других диагностических процедурах

Коды ошибок результатов

Некоторые результаты могут содержать коды ошибок результатов. Описание кодов ошибок см. в руководстве по эксплуатации конкретного прибора.

Ограничения методики

Анализ QMS Everolimus разработан для точного восстановления только клинических образцов пациентов, а не искусственно обогащенных.

Использовать с анализом QMS Everolimus следует только калибраторы и контроли QMS Everolimus Calibrators и Controls. Точное количественное определение эверолимуса невозможно, если при калибровке анализа QMS Everolimus не используется набор калибраторов QMS Everolimus Calibrators [REF] (0373860).

Анализ не подходит для пациентов, которые недавно принимали сиролимус (пока исходное соединение сиролимус и его метаболиты не будут полностью выведены), поскольку анализ перекрестно реагирует с сиролимусом и его метаболитами.

В общей популяции с низкой частотой встречаются интерферирующие гетерофильные антитела. В редких случаях образцы пациентов могут содержать гетерофильные антитела. Эти антитела могут вызвать аутоагглютинацию реагента микрочастиц, приводя к необнаруженным ошибочно низким результатам.

В диагностических целях результаты теста должны обязательно оцениваться в сочетании с историей болезни пациента, клиническими обследованиями и другими данными.

См. разделы «Отбор образцов для анализа и работа с ними» и «Отдельные рабочие характеристики» данного вкладыша в упаковку.

Ожидаемые значения

Обычный терапевтический диапазон эверолимуса в цельной крови составляет 3–8 нг/мл. Сложность клинического состояния, индивидуальные различия в чувствительности к иммунодепрессивному и нефротоксическому эффекту эверолимуса, совместный прием других иммунодепрессантов, тип трансплантата, время, прошедшее после трансплантации, и ряд других факторов вносят вклад в различные требования к оптимальному уровню эверолимуса в крови. Таким образом, индивидуальные значения эверолимуса не могут использоваться в качестве единственного показателя для внесения изменений в режим лечения, и каждый пациент должен пройти тщательную клиническую оценку перед изменением режима лечения. Каждый пользователь должен установить свой диапазон на основании клинического опыта. Терапевтические диапазоны могут меняться в соответствии с используемым методом и потому должны быть установлены для каждого метода. Значения, полученные различными методами, не могут использоваться попеременно в связи с различиями в методах и перекрестными реакциями с метаболитами; также не могут применяться поправочные коэффициенты. Поэтому для индивидуальных пациентов рекомендуется постоянное использование одного анализа. Оптимальная регулировка дозы должна основываться не только на образце минимального уровня.

Отдельные рабочие характеристики

Репрезентативные результаты эффективности, полученные на имеющемся в продаже автоматическом клиническом химическом анализаторе, применяющем турбидиметрический количественный анализ, приведены ниже.

Отказ от обязательств: не все популяции с трансплантированными органами прошли валидацию во всех регуляторных регионах. См. таблицу в разделе «Назначение» для каждой страны отдельно.

Чувствительность

Предел количественного определения (ПКО) анализа QMS Everolimus определяется как нижняя концентрация, для которой наблюдаются приемлемые точность и восстановление (часто устанавливается равным $\leq 20\%$ КВ с $\pm 15\%$ -ным восстановлением). ПКО определен как 1,3 нг/мл.

Диапазон анализа

Диапазон анализа составляет от 1,5 до 20 нг/мл.

Достоверность

Были проведены исследования линейности с разбавлением насыщенного образца пациента до концентраций, лежащих в диапазоне анализа. Для разбавления использовался гемолитат цельной крови. Линейность при конкретных разбавлениях считалась приемлемой, если процентное восстановление составляло 100 \pm 10.

Линейность

Теоретическая концентрация (нг/мл)	Среднее по 12 повторам	% КВ	Восстановление, %
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

Сравнение методов

Было проведено исследование корреляции с использованием 150 образцов пациентов с трансплантированной почкой. Результаты анализа QMS Everolimus сравнивались с результатами ЖХ/МС. Результаты регрессионного анализа исследования по Пассингу-Баблоку⁹ приведены ниже.

Наклон	1,11
Пересечение с осью Y	-0,005
Коэффициент корреляции (R)	0,96
Количество образцов	150

Второе исследование корреляции было проведено с использованием 41 образца пациентов с трансплантированным сердцем. Результаты анализа QMS Everolimus сравнивались с результатами ЖХ/МС. Результаты регрессионного анализа по Пассингу-Баблоку приведены ниже.

Наклон	1,00
Пересечение с осью Y	-0,15
Коэффициент корреляции (R)	0,96
Количество образцов	41

Третье исследование корреляции было проведено с использованием 111 образцов пациентов с трансплантированной печенью. Результаты анализа QMS Everolimus сравнивались с результатами ЖХ/МС. Результаты регрессионного анализа по Пассингу-Баблоку приведены ниже.

Наклон	0,98
Пересечение с осью Y	-0,06
Коэффициент корреляции (R)	0,93
Количество образцов	111

Точность исследования

Точность определялась, как описано в протоколе NCCLS EP5-A2¹⁰.

В исследовании использовался трехуровневый контроль на основе человеческой крови с эверолимусом и трехуровневый пул образцов пациентов. Каждый уровень анализировался дважды два раза в день в течение 20 дней. Между запусками проходило не меньше двух часов. Были подсчитаны средние значения в пределах запуска и между днями, общее СО и КВ (%). Репрезентативные результаты приведены ниже.

Контроль	N	Среднее (нг/мл)	В пределах запуска		Между днями		Итого	
			СО	КВ (%)	СО	КВ (%)	СО	КВ (%)
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
Пулы пациентов								
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

Интерферирующие вещества

Специфичность

Исследования интерференции проводились с использованием протокола NCCLS EP7-A в качестве руководства^{11,12}. Перекрестные реакции проверялись для имеющихся основных метаболитов эверолимуса. Также были проверены другие лекарства, обычно принимаемые вместе с эверолимусом, и эндогенные вещества, чтобы определить, влияют ли данные вещества на количественное определение концентрации эверолимуса при помощи анализа QMS Everolimus.

Метаболиты

Исследования проводились для оценки перекрестных реакций антисыворотки QMS Everolimus с основными метаболитами эверолимуса. Тестируемые вещества добавлялись в двух концентрациях к гемолитату человеческой крови, содержащему 5 нг/мл лекарственного препарата эверолимус, и подвергались анализу QMS Everolimus. Перекрестная реакционная способность была рассчитана в процентах. Результаты приведены ниже.

Тестируемое вещество	Тестируемая концентрация (нг/мл)	Восстановленная концентрация (нг/мл)	Перекрестная реакционная способность, %
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	HO
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

HO = не обнаружен

Кроме того, проводились исследования для оценки перекрестных реакций антисыворотки QMS Everolimus с сироллимусом и его основными метаболитами. Тестируемые вещества добавлялись к гемолитату человеческой крови, содержащему 5,5 нг/мл лекарственного препарата эверолимус, и подвергались анализу QMS Everolimus. Перекрестная реакционная способность была рассчитана в процентах. Результаты приведены ниже.

Тестируемое вещество	Тестируемая концентрация (нг/мл)	Восстановленная концентрация (нг/мл)	Перекрестная реакционная способность, %
Сироллимус и метаболиты сироллимуса			
Сироллимус	10	9,94	46
Тригидрокси сироллимус; 7,41-0-дезметил сироллимус	90	9,34	4
41-0-дезметил-гидрокси сироллимус	90	8,55	3
41-0-дезметил-гидрокси сироллимус; 7-0-дезметил сироллимус	90	7,29	2
11-гидрокси сироллимус	90	16,43	12
Изомер 11-гидрокси сироллимуса	90	11,00	6
Гидрокси сироллимус	90	6,96	2
N-оксид сироллимус	90	12,10	7
Изомер гидрокси сироллимуса или N-оксид сироллимуса	90	6,71	1
41-0-дезметил сироллимус; 32-0-дезметил сироллимус	30	18,32	45

Эндогенные вещества

Следующие вещества при тестировании с анализом QMS Everolimus в указанных концентрациях дали ошибку обнаружения эверолимуса не более 10%. Результаты приведены ниже.

Интерferирующее вещество	Концентрация интерferирующего вещества	N	Эверолимус (нг/мл)	Восстановление, %
Билирубин	60 мг/дл	10	4,45	95,86
Холестерол	347 мг/дл	3	4,22	101,10
Креатинин	5 мг/дл	3	5,40	99,60
Гамма-глобулин	12 г/дл	3	4,06	92,86
НАМА тип 1*	Нормальный человеческий уровень	3	4,22	102,92
НАМА тип 2*	Нормальный человеческий уровень	3	4,22	95,02
Гематокрит	60%	10	4,18	101,89
Ревматоидный фактор	1 350 МЕ	3	4,22	101,42
Общий белок	12 г/дл	3	4,06	105,17
Триглицерид	1 500 мг/дл	3	4,22	100,60
Мочевая кислота	40 мг/дл	3	4,22	99,53

*НАМА = человеческие антимышечные антитела

Перекрестные реакции с лекарствами

Перекрестная реакционная способность тестировалась для лекарств, которые обычно принимаются вместе с эверолимусом. Перекрестно реагирующие вещества анализировались в обогащенном эверолимусом гемоллизате при 5-6 нг/мл. Тестировались следующие вещества.

Вещество	Тестируемая концентрация мкг/мл	Перекрестная реакционная способность, %
Ацетаминофен	200	НО
N-ацетилпрокаинамид	120	НО
Ацикловир	1 000	0,0
Альбутерол	0,18	НО
Аллопуринол	60	НО
Амикацин	150	0,0
Амфотерицин В	100	0,0
Аскорбиновая кислота	30	НО
Атенолол	40	НО
Азатиоприн	10	НО
Бактрим (5:1 сульфаметоксазол: триметоприм)	525 сульфаметоксазол: 45 триметоприм	0,0
Кофеин	100	НО
Каптоприл	50	0,0
Карбамазепин	120	0,0
Цефаклор	230	НО
Хлорамфеникол	250	НО
Циметидин	100	НО
Ципрофлоксацин	250	0,0
Циклоспорин А	1	НО
Дигоксин	0,01	-2,0
Дизопирамид	30	0,0
Эритромицин	200	0,0
Этанол	3 500	НО
Флуконазол	75	0,0
Флуцитозин	300	0,0
Фолиевая кислота	0,01	НО
Фуросемид	100	НО
Ганцикловир	1 000	НО
Гемфиброзил	75	НО
Гентамицин	20	НО

Продолжение таблицы

Вещество	Тестируемая концентрация мкг/мл	Перекрестная реакционная способность, %
Глипизид	60	НО
Глибурид	40	НО
Гепарин	16	0,0
Гидралазин	32	НО
Гидрохлортиазид	40	НО
Ибупрофен	400	НО
Инсулин	0,0167	1,0
Интралипид	15 000	НО
Изониазид	70	НО
Изопротеренола гидрохлорид	0,06	НО
Итраконазол	17	НО
Канамицин А	100	НО
Канамицин В	100	НО
Кетоконазол	10	НО
Лабеталол	200	НО
Лидокаин	100	НО
Литий	22,2	НО
Ловастатин	4	0,0
Метформина гидрохлорид	5 100	НО
Метициллин	240	НО
Метотрексат	910	НО
Метоклопрамид	4	НО
Мизопростол	0,015	НО
Морфина сульфат	6	НО
Микофеноловая кислота	250	НО
Надолол	333	НО
Напроксен	1 000	0,0
Ниацин	800	НО
Нифедипин	120	0,0
Омепразол	14	НО
Пантопрозола натриевая соль	15	0,0
Пенициллин G	100	0,0
Фенобарбитал	150	НО
Фенитоин	100	0,0
Пиперациллин	8	НО
Празозин	25	НО
Преднизон	12	НО
Преднизолон	12	НО
Примидон	100	0,0
Прокаинамид	25	НО
Пропранолол	0,5	НО
Хинидин	100	НО
Ранитидин	200	НО
Рифампин	50	0,0
Салициловая кислота	500	НО
Сотрастуриин	40	0,0
Спектиномицин	100	НО
Сульфаметоксазол	400	0,0
Такролимус	0,04	1,0
Теofilлин	250	НО

Продолжение таблицы

Вещество	Тестируемая концентрация мкг/мл	Перекрестная реакционная способность, %
Тобрамицин	20	НО
Триамтерен	600	0,0
Триметоприм	20	НО
Валганцикловира гидрохлорид	36	0,0
Вальпроевая кислота	1 000	0,0
Ванкомицин	630	НО
Вераламил	10	НО

НО = не обнаруживается. Перекрестная реактивность считается необнаруживаемой, если различие между результатами в обогащенном образце и в контроле составляет менее среднеквадратического отклонения в повторностях контроля.

Список литературы

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. Brignon 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.

Словарь:

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



Microgenics Corporation
46500 Kato Road
Fremont, CA 94538 USA
Отдел по работе с клиентами в США:
1-800-232-3342



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



Обновление вкладыша — см.
www.thermofisher.com/diagnostics

Другие страны:

Обратитесь к местному представителю Thermo Fisher Scientific.

© Thermo Fisher Scientific Inc., 2019. Все права сохраняются.

Certican® — зарегистрированная торговая марка компании Novartis®. Все остальные торговые марки принадлежат компании Thermo Fisher Scientific и ее дочерним компаниям.

0160060-J-RU
2019 07

thermo
scientific