

IVD Endast för in vitro-diagnostisk användning

REF 0373852

Bipacksedeln till detta kvantitativa mikrosfärsystem (QMS, Quantitative Microsphere System) måste läsas noga före användning. Anvisningarna i bipacksedeln måste följas. Analysresultatets tillförlitlighet kan inte garanteras om anvisningarna i denna bipacksedel inte följs.

Avsedd användning

Analysen QMS® Everolimus är avsedd för kvantitativ bestämning av everolimus i humant helblod på automatiserade analysatorer för klinisk kemi.

Analysen QMS Everolimus är avsedd att användas i behandlingen av patienter som får everolimusbehandling för de organtransplantationer som indikeras i tabellen för respektive land. I tabellen nedan anges med "X" om läkemedlet har fått marknadsgodkännande för den angivna typen av transplantation.

Land	Typ av transplantation			Land	Typ av transplantation		
	Njure	Hjärta	Lever		Njure	Hjärta	Lever
Argentina	X	X	X	Libanon	X	X	X
Australien	X	X		Litauen	X	X	X
Österrike	X	X	X	Luxemburg	X	X	X
Bahrain	X	X	X	Malaysia	X	X	
Belgien	X	X	X	Malta	X	X	X
Brasilien	X	X	X	Nederländerna	X	X	X
Bulgarien	X	X	X	Nya Zeeland	X	X	X
Kanada	X			Norge	X	X	X
Chile	X	X	X	Oman	X	X	X
Colombia	X	X		Peru	X	X	
Costa Rica	X	X	X	Filippinerna	X	X	X
Cypern	X	X	X	Polen	X	X	X
Tjeckien	X	X	X	Portugal	X	X	X
Danmark	X	X	X	Qatar	X	X	
Dominikanska republiken	X	X		Rumänien	X	X	X
Ecuador	X	X		Ryssland	X	X	
Egypten	X	X	X	Saudiarabien	X	X	X
Estland	X	X	X	Singapore	X	X	X
Finland	X	X	X	Slovakien	X	X	X
Frankrike	X	X	X	Slovenien	X	X	X
Tyskland	X	X	X	Sydafrika	X	X	X
Grekland	X	X	X	Sydkorea	X	X	X
Hongkong	X	X	X	Spanien	X	X	X
Ungern	X	X	X	Sverige	X	X	X
Island	X	X	X	Schweiz	X	X	X
Indien	X	X		Taiwan	X	X	X
Italien	X	X	X	Thailand	X	X	X
Jordanien	X	X		Turkiet	X	X	X
Kuwait	X	X		Venezuela	X	X	
Lettland	X	X	X				

Sammanfattning och förklaring av testet

Everolimus är ett immunhämmande medel av makrolider som utvinns ur naturprodukten rapamycin. Rapamycin framställs av vissa stammar av Streptomyces hygroscopicus.¹

Immunhämmande behandlingsstrategier syftar till att förhindra aktivering och/eller proliferation av T-celler. Everolimus fungerar som en proliferationshämmare. På cellnivå hämmar everolimus tillväxtfaktorstimulerad cellproliferation oberoende av vilken cellinje eller tillväxtfaktor det gäller. Den hämmande effekten är reversibel eftersom everolimus inte är en cytotoxisk förening. Everolimus hämmar T-cellsresponsen på de tillväxtfaktorer som hindrar klonal expansion av aktiverade T-celler genom att hämma G1- till S-fas.³ Calcineurinhämmare, ciklosporin (CsA) och takrolimus förhindrar aktiveringen av T-celler genom att hämma övergången från G0- till G1-fas. Eftersom everolimus och calcineurinhämmarna har olika verkningsätt, t.ex. cyklosporin, finns det tillräcklig grund för den farmakodynamiska synergetiska effekten.^{1,3}

Everolimus-koncentrationen i blodet bör övervakas som en del i patientbehandlingen vid klinisk användning av everolimus.^{4,5} Den matris som föredras är helblod eftersom föreningen främst fördelas till erythrocyter vid terapeutiska koncentrationer. En kombination av vätskekromatografi och masspektrometri har använts för att mäta koncentrationen av everolimus i blod.⁶⁻⁸

Analysmetodens principer

QMS Everolimus-analysen är en homogen partikelförstärkt turbidimetrisk immunanalys. Analysen baseras på konkurrensen mellan läkemedlet i provet och läkemedlet utanpå en mikropartikel för everolimus-antikroppsreagensens antikroppsbindningsställen. Den everolimus-belagda mikropartikelreagensen agglutinerar snabbt vid förekomst av anti-everolimus antikroppsreagens och i frånvaro av konkurrerande läkemedlet i provet. Absorbansens ändringshastighet mäts fotometriskt. När ett prov som innehåller everolimus tillsätts hämmas agglutinationsreaktionen delvis, vilket minskar absorbansens ändringshastighet. En koncentrationsberoende klassisk agglutinationshämningsskurva kan fås med maximal agglutinationshastighet vid lägsta everolimus-koncentration och lägsta agglutinationshastighet vid högsta everolimus-koncentration.

Reagenser

QMS Everolimus levereras som ett kit med tre flytande, färdigberedda reagenser:

REF 0373852	Reagens 1	1 x 22 mL
	Reagens 2	1 x 8 mL
PRE	Fällningsreagens	1 x 8 mL

Material som behövs men inte medföljer

REF	Kitbeskrivning
0373860	QMS Everolimus-kalibratorer CAL A-F: 1 x 3,0 mL
0373878	QMS Everolimus-kontroller nivå 1-3: 1 x 3,0 mL
	Metanol (HPLC-kvalitet)

Reaktiva ingredienser

INGRED	Ingrediens	Koncentration
Reagens 1	IgM-antiserum (get)	≤ 3,5 %
	Humant serumalbumin (HSA)	≤ 1,0 %
	Polyklonal antikropp till Anti-Everolimus (kanin)	< 1,0 %
	Natriumazid	≤ 0,09 %
Reagens 2	Everolimus-beklädda mikropartiklar	< 0,6 %
	Natriumazid	≤ 0,09 %
PRE	Koppar (II) sulfat	≤ 6,4 %
	Natriumazid	≤ 0,09 %

Reagenshantering och förvaring

- Reagens 1, Reagens 2, och **PRE** färdigberedd.
- Vänd reagensen upp och ned flera gånger före användning så att det inte bildas luftbubblor.
- Ta bort eventuella luftbubblor i reagenspatronen med en ny applikatorpinne. Alternativt kan man låta reagensen stå i rätt förvaringstemperatur tills luftbubblorna försvinner. För att minimera volymförlusten får luftbubblorna inte tas bort med överföringspipett.
- När Reagens 1- eller Reagens 2-reagenspatronen tar slut ska båda patronerna bytas ut och kalibreringen kontrolleras med kontroller på minst två nivåer enligt laboratoriets fastställda krav på kvalitetskontroll. Om kontrollresultaten ligger utanför det godkända området kan omkalibrering behövas.
- Mer information om ombordstabiliteten för reagensen och annan systemspecifik information finns i de analysatorspecifika analysystemparameterbladen.
- Om det förekommer spill ska materialet rengöras och kasseras i enlighet med laboratoriets standardrutiner samt lokala och nationella riktlinjer.
- Om förpackningen är skadad vid leverans ska du kontakta vår tekniska support (se baksidan av den här bipacksedeln).

⚠ VIKTIGT! Luftbubblor i reagensen kan inverka på påvisningen av reagensnivå i patronen så att reagensaspirationen blir otillräcklig, vilket kan påverka resultatet.

2°C - 8°C De öppnade reagenserna är stabila fram till och med utgångsdatum vid förvaring i 2 till 8 °C. **Reagenser får inte frysas eller utsättas för temperaturer över 32 °C.**

☀ Ljus kan påverka stabiliteten för Reagens 2. Reagenserna ska förvaras i skydd för ljus.

⚠ Varningar och försiktighetsåtgärder

För in vitro-diagnostisk användning. Blanda inte material från kit med olika partinummer. Använd inte prover med för liten provmängd. Ökade mängder av antikoagulans kan ge felaktiga resultat.

☠ VIKTIGT! Den här produkten innehåller komponenter av humant ursprung och/eller som är potentiellt smittförande. De komponenter som kommer från humant blod har testats med FDA-godkända metoder och visats vara icke-reaktiva för HBsAg, anti-HIV 1/2 och anti-HCV. Ingen känd analysmetod kan ge fullständiga garantier för att en produkt av humant ursprung eller inaktiverade mikroorganismer inte är smittförande. Därför bör allt material av humant ursprung betraktas som potentiellt smittförande och hanteras med lämpliga smittskyddsrutiner.

FARA: QMS Everolimus Reagens 1 innehåller ≤ 3,5 % IgM-antiserum (get), serum och ≤ 1,0 % antikropp från hare.

H317 - Kan orsaka allergisk hudreaktion.

H334 - Kan orsaka allergi- eller astmasymtom eller andningssvårigheter vid inandning.

Undvik att andas dimma eller ånga. Nedstänkta arbetskläder får inte avlägnas från arbetsplatsen. Använd skyddshandskar/ögonskydd/ansiktsskydd. Använd andningskydd vid otillräcklig ventilation. Vid hudkontakt: Tvätta med mycket tvål och vatten. VID INANDNING: Vid andningsbesvär, flytta personen till frisk luft och se till att han eller hon vilar i en ställning som underlättar andningen. Vid hudirritation eller utslag: Sök läkarhjälp. Vid besvär i luftvägarna: Kontakta GIFTINFORMATIONSCENTRAL eller läkare. Nedstänkta kläder ska tvättas innan de används igen. Innehållet/behållaren lämnas till avfallsanläggning i enlighet med lokala/regionala/nationella/internationella bestämmelser.

VARNING: QMS Everolimus [PRE] innehåller ≤ 6,4 % koppar (II) sulfat och ≤ 0,09 % natriumazid.

H400 - Mycket giftigt för vattenlevande organismer.

H410 - Mycket giftigt för vattenlevande organismer med långtidseffekter.

Undvik utsläpp till miljön. Samla upp spill. Innehållet/behållaren lämnas till avfallsanläggning i enlighet med lokala/regionala/nationella/internationella bestämmelser.

Reagens som används i analyskomponenterna innehåller ≤ 0,09 % natriumazid. Undvik kontakt med hud och slemhinnor. Ytterligare försiktighetsåtgärder, hanteringsanvisningar och information om åtgärder vid oavsiktlig exponering finns i säkerhetsdatabladet.

Provtagning och hantering

Följande provtagningsrör kan användas för QMS Everolimus-analys:

	Glas	Plast
Helblod	EDTA (K ₂)	EDTA (K ₂)

Övriga provtagningsrör har inte godkänts för användning med QMS Everolimus-analys. Följ tillverkarens bruksanvisning för alla provtagningsrör.

Användning av prover med för liten provmängd kan ge felaktiga resultat. Proverna får förvaras i upp till tre dagar vid 2 till 8 °C. Om analyserna tar mer än 3 dagar ska proverna frysas (-20 ± 5 °C) i upp till 28 dagar innan de analyseras. Ljus kan påverka provets stabilitet. Proverna ska förvaras i skydd för ljus. Proverna till QMS Everolimus-analys ska tas strax innan en dos administreras (dalvärde) för att säkerställa att rätt dos har ordinerats. Dalkoncentrationen är den som bäst indikerar den terapeutiska nivån för everolimus.²

Metod

Extraktionsmetod för prover, kalibratorer och kontroller

Extrakten måste beredas omedelbart efter extraktionen.

- Förbered mikrocentrifugrör för extraktion av prover, kalibratorer och kontroller.
- Kalibratorer, kontroller och prover ska tinas upp helt och ha nått rumstemperatur före extraktionen. Blanda proverna, kalibratorerna och kontrollerna ordentligt genom att vända dem upp och ned.
- Pipettera noggrant 300 µL av varje kalibrator, kontroll eller prov som ska analyseras i rätt mikrocentrifugrör.
- Dispensera noggrant 350 µL metanol i varje mikrocentrifugrör.
- Pipettera noggrant 50 µL av QMS Everolimus-fällningsreagens i varje mikrocentrifugrör.
- Sätt på proppen på varje mikrocentrifugrör omedelbart för att förhindra evaporation. Blanda sedan kraftigt/på högsta hastighet i vortexsak i minst 35 sekunder. Obs! Man kan behöva vända på röret och blanda igen för att se till att innehållet är fullständigt blandat. Efter blandningen ska provet ändra färg från röd till brun.
- Sätt rören i en mikrocentrifug och centrifugera i minst 8 minuter vid 13 400 x g.
- Dekanter supernatanten i lämpliga provkoppar efter centrifugeringen. Undvik att överföra partikulat och luftbubblor. Sätt in kopporna i instrumentet.
- Starta kalibreringen av analysatorn eller analysprocessen omedelbart för att minimera evaporationen från proverna.
- Kassera extrakten efter analysen. Om proverna ska testas på nytt behövs en ny extraktion.

Streckkodsanvändning

Etiketter för reagens har ett dedikerat streckkodssystem som de flesta analysatorer ignorerar om det inte kan identifieras. Om analysatorn returnerar en felkod täcker du streckkoden med heltäckande enfärgad tejp. Kontakta Technical Services för att få hjälp vid behov.

Analysprocedur

Analysen utförs på en våglängd av 700 nm. En detaljerad beskrivning av hur en analys utförs och kalibreras finns i den instrumentspecifika drifhandboken.

Förfarande för provspädning

Använd QMS Everolimus CAL A (0,0 ng/mL) för att manuellt späda prover som ligger utanför analysens linearitetsområde.

Protokoll för manuell spädning

Manuell spädning kan utföras på patientprover med everolimus-koncentrationer som har rapporterats överstiga 20 ng/mL genom att man späder provet 1:1 med QMS Everolimus CAL A (0,0 ng/mL) innan provet extraheras. Spädningen måste utföras på så vis att det utspädda testresultatet är högre än analyskänsligheten på 1,5 ng/mL. Den rapporterade koncentrationen måste multipliceras med den manuella spädningsfaktorn för att få den slutliga provkoncentrationen.

Slutlig provkoncentration = rapporterad koncentration x manuell spädningsfaktor

$$\text{Manuell spädningsfaktor} = \frac{(\text{provvolymen} + \text{CAL A-volymen})}{\text{provvolymen}}$$

Kalibrering

QMS Everolimus-analysen måste kalibreras med en fullständig kalibrering (6 punkter). En fullständig kalibrering utförs genom att QMS Everolimus-kalibratorerna A,B,C,D,E och F testas i duplikat. Kalibrering behövs för varje nytt partinummer. Kontrollera kalibreringskurvan med kontroller på minst två nivåer enligt laboratoriets fastställda krav på kvalitetskontroll. Om kontrollresultaten ligger utanför det godkända området ska korrigerande åtgärder vidtas.

Obs! Everolimus CAL A är blankprov för kalibreringen för den här analysen.

Kvalitetskontroll

Ytterligare krav på kvalitetskontroller och möjliga korrigerande åtgärder finns vid behov i laboratoriets standardrutin(er) och/eller kvalitetssäkringsplan. Alla krav på kvalitetskontroller ska utföras enligt lokala, regionala och/eller nationella föreskrifter och myndighetskrav. Varje laboratorier ska fastställa egna kontrollintervall och en egen kalibreringsfrekvens.

Rekommenderade kontrollkrav för QMS Everolimus-analysen:

- Kontroller på minst två nivåer som omfattar hela det medicinska beslutsområdet ska utföras så ofta som det behövs för att kontrollera extraktionsserier.
- Om kontrollövervakningen måste utföras oftare ska laboratoriets fastställda rutiner för kvalitetskontroll följas.
- Om resultaten av kvalitetskontrollen inte faller inom det godkända område som fastställts av laboratoriet kan patientens värden vara tveklaktiga och korrigerande åtgärder ska vidtas.

Resultat

Resultatenheterna för QMS Everolimus-analysen rapporteras som ng/mL.

Liksom vid alla analytbestämningar ska everolimus-värdet användas tillsammans med tillgänglig information från kliniska utvärderingar och andra diagnostiska förfaranden.

Resultatfelkoder

En del resultat kan innehålla resultatfelkoder. En beskrivning av felkoderna finns i den instrumentspecifika drifhandboken.

Analysmetodens begränsningar

Analysen QMS Everolimus är endast avsedd för korrekt utbyte av kliniska patientprover och inte av spikade prover.

Endast QMS Everolimus-kalibratörer och -kontroller ska användas med QMS Everolimus-analysen. Det går inte att göra en exakt kvantitativ bestämning av everolimus om inte QMS Everolimus-kalibratörsetet [REF] (0373860) används vid kalibreringen av QMS Everolimus-analysen.

Analysen ska inte göras på patienter som nyligen har administrerats sirolimus (till dess att modersubstansen och metaboliterna av sirolimus helt har försvunnit ur kroppen) eftersom analysen korsreagerar med sirolimus och dess metaboliter.

Interfererande heterofila antikroppar förekommer i låg frekvens hos befolkningen i allmänhet. I vissa sällsynta fall kan patientprover innehålla heterofila antikroppar. Dessa antikroppar kan orsaka autoagglutination av mikropartikelreagensen, vilket leder till felaktigt låga resultat som inte påvisas.

Av diagnostiska skäl ska provresultaten alltid bedömas tillsammans med patientens sjukdomshistoria, kliniska undersökningar och andra resultat.

Se avsnitten Provtagning och hantering samt Prestanda i den här bipacksedeln.

Föväntade värden

Det generella terapeutiska intervallet för everolimus i helblod är 3-8 ng/mL. Det kliniska tillståndets komplexitet, individuella skillnader när det gäller känsligheten för everolimus immunhämmande och nefrotiska effekter, samtidig administrering av andra immunhämmande medel, typen av transplantation, tid efter transplantationen och ett antal andra faktorer bidrar till att det krävs olika optimala blodnivåer av everolimus. Därför kan inte individuella everolimus-värden användas som den enda indikatorn för att göra ändringar i behandlingsregimen och varje patient måste bedömas kliniskt innan ändringar görs i behandlingsregimen. Varje användare måste fastställa intervall som baseras på klinisk erfarenhet. Terapeutiska intervall varierar efter den metod som används och ska därför fastställas för varje metod. Värden som erhålls med olika metoder är inte utbytbara mot varandra på grund av skillnader i metod och korsreaktivitet med metaboliter. Korrektionsfaktorer ska inte heller tillämpas. Därför rekommenderas det att en enda analys används till en och samma patient. Optimal dosjustering bör baseras på mer än ett dalprov.

Prestanda

Representativa prestandaresultat som införskaffats med en kommersiellt tillgänglig automatiserad analysator för klinisk kemi som använder turbidimetrisk kvantitativ analys visas nedan.

Ansvarsfriskrivning: Alla populationer som genomgått organtransplantation har inte validerats enligt alla regioners föreskrifter. Se tabellen i avsnittet Avsedd användning för information om landspecifik användning.

Känslighet

Kvantifieringsgränsen (LOQ, Limit Of Quantitation) för QMS Everolimus-analysen definieras som den lägsta koncentration vid vilken godtagbar precision och utbyte observeras mellan analyser (anses ofta vara ≤20% CV med ±15% utbyte). LOQ fastställdes till 1,3 ng/mL.

Analysintervall

Analysintervallet är 1,5 till 20 ng/mL.

Exakthet

Linearitetsstudier utfördes genom att ett högt patientprov späddes till koncentrationer inom analysintervallet. Spädningarna bereddes med helblodshemolysat. Lineariteten vid specifika spädningar betraktades som godtagbar om det relativa utbytet var 100 ± 10 .

Linearitet

Teoretisk koncentration (ng/mL)	Genomsnitt vid 12 upprepningar	CV i %	Utbyte i %
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

Metodjämförelse

En korrelationsstudie utfördes med 150 patientprover från njurtransplantation. Resultaten från QMS Everolimus-analysen jämfördes med resultaten från LC/MS. Resultaten från Passing-Bablok[®]-regressionsanalysen för studien visas nedan.

Lutning	1,11
Skärningspunkt med y-axeln	-0,005
Korrelationskoefficient (R)	0,96
Antal prover	150

En andra korrelationsstudie utfördes med 41 patientprover från hjärtransplantation. Resultaten från QMS Everolimus-analysen jämfördes med resultaten från LC/MS. Resultaten från Passing-Bablok-regressionsanalysen visas nedan.

Lutning	1,00
Skärningspunkt med y-axeln	-0,15
Korrelationskoefficient (R)	0,96
Antal prover	41

En tredje korrelationsstudie utfördes på 111 patientprover från levertransplantation. Resultaten från QMS Everolimus-analysen jämfördes med LC/MS-resultaten. Resultaten från Passing-Bablok-regressionsanalysen visas nedan.

Lutning	0,98
Skärningspunkt med y-axeln	-0,06
Korrelationskoefficient (R)	0,93
Antal prover	111

Precision

Precisionen fastställdes enligt beskrivningen i NCCLS-protokollet EP5-A2.¹⁰

I studien användes dels en kontroll i tre nivåer baserad på humant blod med innehåll av everolimus, dels en samling patientprover i tre nivåer. Varje nivå analyserades i duplikat två gånger dagligen i 20 dagar. Tiden mellan dagsanalyserna var minst två timmar. Medelvärdena, dag till dag, inom en körning samt totalt SD och CV (%) beräknades. De representativa resultaten visas nedan.

Kontroll	N	Medelvärde (ng/mL)	Inom körning		Dag till dag		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

Samlingsprover								
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

Störande substanser

Specificitet

Interferensstudier utfördes med NCCLS protokoll EP7-A som riktlinje.^{11,12} Korsreaktiviteten testades för de tillgängliga huvudsakliga metaboliterna av everolimus. Andra läkemedel som ges rutinmässigt med everolimus och endogena substanser testades också för att fastställa om dessa föreningar påverkar kvantifieringen av everolimus-koncentrationer vid användning av QMS Everolimus-analysen.

Metaboliter

Studier utfördes för att undersöka korsreaktiviteten för QMS Everolimus-antiserum med huvudsakliga metaboliter av everolimus. De föreningar som testades tillfördes i två koncentrationer till hemolysat av humant blod med ett innehåll av 5 ng/mL av everolimus-läkemedlet och testades med QMS Everolimus-analysen. Den relativa korsreaktiviteten beräknades. Resultaten visas nedan.

Testad förening	Testad koncentration (ng/mL)	Utbytt koncentration (ng/mL)	Korsreaktivitet i %
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	EP
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

EP = Ej påvisbart

Dessutom utfördes studier för att undersöka korsreaktiviteten för QMS Everolimus-antiserum med sirolimus och dess huvudsakliga metaboliter. De föreningar som testades tillsattes till hemolysat av humant blod med ett innehåll av 5,5 ng/mL av everolimus-läkemedlet och testades med QMS Everolimus-analysen. Den relativa korsreaktiviteten beräknades. Resultaten visas nedan.

Sirolimus och metaboliter av sirolimus			
Testad förening	Testad koncentration (ng/mL)	Utbytt koncentration (ng/mL)	Korsreaktivitet i %
Sirolimus	10	9,94	46
Trihydroxi-sirolimus; 7,41-O-didesmetyl-sirolimus	90	9,34	4
41-O-desmetyl-hydroxi-sirolimus	90	8,55	3
41-O-desmetyl-hydroxi; sirolimus 7-O-desmetyl-sirolimus	90	7,29	2
11-hydroxi-sirolimus	90	16,43	12
Isomer av 11-hydroxi-sirolimus	90	11,00	6
Hydroxi-sirolimus	90	6,96	2
N-oxid-sirolimus	90	12,10	7
Isomer av hydroxyl-sirolimus eller N-oxid-sirolimus	90	6,71	1
41-O-desmetyl-sirolimus; 32-O-desmetyl-sirolimus	30	18,32	45

Endogena substanser

När följande föreningar testades med QMS Everolimus-analysen vid angivna koncentrationer var andelen felaktigt påvisad everolimus lägre än 10%. Resultaten visas nedan.

Störande substans	Den störande substansens koncentration	N	Everolimus (ng/mL)	Utbyte i %
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 typ 1*	Normala humannivåer	3	4,22	102,92
HAMA typ 2*	Normala humannivåer	3	4,22	95,02
Hematokrit	60%	10	4,18	101,89
Reumatoidfaktor	1 350 IE	3	4,22	101,42
Totalprotein	12 g/dL	3	4,06	105,17
Triglycerid	1 500 mg/dL	3	4,22	100,60
Urinsyra	40 mg/dL	3	4,22	99,53

*HAMA = human anti-mus-antikropp

Korsreaktivitet med läkemedel

Korsreaktiviteten testades med läkemedel som rutinmässigt administreras med everolimus. Korsreaktanterna analyserades i ett hemolysat spikat med everolimus vid 5–6 ng/mL. Följande föreningar testades.

Förening	Testad koncentration µg/mL	Korsreaktivitet i %
Acetaminofen	200	EP
N-acetylprokainamid	120	EP
Aciklovir	1 000	0,0
Albuterol	0,18	EP
Allopurinol	60	EP
Amikacin	150	0,0
Amfotericin B	100	0,0
Askorbinsyra	30	EP
Atenolol	40	EP
Azatiopren	10	EP
Bactrim (5:1 sulfametoxazol: trimetoprim)	525 sulfametoxazol: 45 trimetoprim	0,0
Koffein	100	EP
Kaptopril	50	0,0
Karbamazepin	120	0,0
Cefaklor	230	EP
Kloramfenikol	250	EP
Cimetidin	100	EP
Ciprofloxacin	250	0,0
Ciklosporin A	1	EP
Digoxin	0,01	-2,0
Disopyramid	30	0,0
Erytromycin	200	0,0
Etanol	3 500	EP
Flukanazol	75	0,0
Flucytosin	300	0,0
Folsyra	0,01	EP
Furosemid	100	EP
Ganciklovir	1 000	EP
Gemfibrozil	75	EP
Gentamicin	20	EP
Glipizid	60	EP

Tabell forts.

Förening	Testad koncentration µg/mL	Korsreaktivitet i %
Glyburid	40	EP
Heparin	16	0,0
Hydralazin	32	EP
Hydrokortiazid	40	EP
Ibuprofen	400	EP
Insulin	0,0167	1,0
Intralipid	15 000	EP
Isoniazid	70	EP
Isoproterenol HCl	0,06	EP
Itrakonazol	17	EP
Kanamycin A	100	EP
Kanamycin B	100	EP
Ketokonazol	10	EP
Labetalol	200	EP
Lidokain	100	EP
Litium	22,2	EP
Lovastatin	4	0,0
Metformin HCl	5 100	EP
Meticillin	240	EP
Metotrexat	910	EP
Metoklopramid	4	EP
Misoprostol	0,015	EP
Morfinsulfat	6	EP
Mykofenolsyra	250	EP
Nadolol	333	EP
Naproxen	1 000	0,0
Niacin	800	EP
Nifedipin	120	0,0
Omeprazol	14	EP
Pantoprazolnatrium	15	EP
Penicillin G	100	0,0
Fenobarbital	150	EP
Fenytoin	100	0,0
Piperacillin	8	EP
Prazosin	25	EP
Prednison	12	EP
Prednisolon	12	EP
Primidon	100	0,0
Prokainamid	25	EP
Propranolol	0,5	EP
Kinidin	100	EP
Ranitidin	200	EP
Rifampin	50	0,0
Acetylsalicylsyra	500	EP
Sotrastaurin	40	0,0
Spektinomycin	100	EP
Sulfametoxazol	400	0,0
Takrolimus	0,04	1,0
Teofyllin	250	EP
Tobramycin	20	EP

Tabell forts.

Förening	Testad koncentration µg/mL	Korsreaktivitet i %
Triamteren	600	0,0
Trimetoprim	20	EP
Valganciklovir HCl	36	0,0
Valproinsyra	1 000	0,0
Vankomycin	630	EP
Verapamil	10	EP

EP = Ej påvisbar. Korsreaktiviteten betraktas som ej påvisbar om skillnaden mellan det spikade provet och kontrollen är mindre än standardavvikelsen för kontrollreplikaten.

Referenser

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.

Ordlista:

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



Microgenics Corporation
46500 Kato Road
Fremont, CA 94538 USA
Kundsupport och teknisk
support i USA
1-800-232-3342



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



Uppdateringar av bipacksedeln finns på:
www.thermofisher.com/diagnostics

Övriga länder:

Kontakta den lokala representanten för Thermo Fisher Scientific.

© 2019 Thermo Fisher Scientific Inc. Med ensamrätt.

Certican® är ett registrerat varumärke som tillhör Novartis®. Alla andra varumärken tillhör Thermo Fisher Scientific och dess dotterbolag.

0160060-J-SV
2019 07

thermo
scientific