

IVD Yalnızca İn Vitro Diyagnostik Kullanım İçin

REF 0373852

Kullanılmadan önce, bu Quantitative Microsphere System (QMS) prospektüsü dikkatli bir şekilde okunmalıdır. Prospektüs talimatları uygun şekilde izlenmelidir. Bu prospektüste verilen talimatların dışına çıkılması durumunda test kiti ile elde edilen sonuçların güvenilirliği garanti edilemez.

Kullanım Amacı

QMS® Everolimus test kiti, otomatik klinik kimya analizörlerinde insan tam kandaki everolimusun niceliksel belirlenmesinde kullanılması için tasarlanmıştır.

QMS Everolimus test kiti, ükneye özgü tabloda belirtilen organ transplant prosedürlerine göre everolimus tedavisi gören hastaların yönetiminde bir yardımcı olarak kullanılması için tasarlanmıştır. Aşağıdaki tabloda, verilen transplant türü için ilacın pazar onayı aldığı ülkeler "X" ile gösterilmektedir.

Ülke	Transplant Tipi			Ülke	Transplant Tipi		
	Böbrek	Kalp	Karaciğer		Böbrek	Kalp	Karaciğer
Arjantin	X	X	X	Lübnan	X	X	X
Avustralya	X	X		Litvanya	X	X	X
Avusturya	X	X	X	Lüksemburg	X	X	X
Bahreyn	X	X	X	Malezya	X	X	
Belçika	X	X	X	Malta	X	X	X
Brezilya	X	X	X	Hollanda	X	X	X
Bulgaristan	X	X	X	Yeni Zelanda	X	X	X
Kanada	X			Norveç	X	X	X
Şili	X	X	X	Umman	X	X	X
Kolombiya	X	X		Peru	X	X	
Kosta Rika	X	X	X	Filipinler	X	X	X
Kıbrıs	X	X	X	Polonya	X	X	X
Çek Cumhuriyeti	X	X	X	Portekiz	X	X	X
Danimarka	X	X	X	Katar	X	X	
Dominik Cumhuriyeti	X	X		Romanya	X	X	X
Ekvador	X	X		Rusya	X	X	
Mısır	X	X	X	Suudi Arabistan	X	X	X
Estonya	X	X	X	Singapur	X	X	X
Finlandiya	X	X	X	Slovakya	X	X	X
Fransa	X	X	X	Slovenya	X	X	X
Almanya	X	X	X	Güney Afrika	X	X	X
Yunanistan	X	X	X	Güney Kore	X	X	X
Hong Kong	X	X	X	İspanya	X	X	X
Macaristan	X	X	X	İsviçre	X	X	X
İzlanda	X	X	X	İsviçre	X	X	X
Hindistan	X	X		Tayvan	X	X	X
İtalya	X	X	X	Tayland	X	X	X
Ürdün	X	X		Türkiye	X	X	X
Kuveyt	X	X		Venezuela	X	X	
Letonya	X	X	X				

Test Özeti ve Açıklaması

Everolimus, doğal ürün rapamisinini kimyasal modifikasyonundan türetilen bir makrolid immünosupresandır. Rapamisin belirli Streptomyces higroskopikus suşlarından üretilir.¹

İmmünosupresif tedavi stratejileri T hücre aktivasyonunu ve/veya proliferasyonunu önlenmesini hedefler. Everolimus, proliferasyon inhibitörü olarak işlev görür. Selüler seviyede everolimus genel olarak, ilgili hücre hattı veya büyüme faktöründen bağımsız olarak büyüme faktörü tarafından stimüle edilen hücre proliferasyonunu inhibe eder. Everolimus sitotoksik bir bileşen olmadığından inhibisyon geri çevrilebilir. Everolimus, G1 ile S fazını inhibe ederek aktif T hücrelerinin klonal genişlemesini durduran büyüme faktörlerine karşı T hücreyi yanıtını inhibe eder.² Kalsinörin inhibitörleri, siklosporin (CSA) ve takrolimus G0-G1 fazının geçişini inhibe ederek T hücrelerinin aktivasyonunu önler. Everolimus ve siklosporin gibi kalsinörin inhibitörlerinin farklı etki şekilleri farmakodinamik sinerji için yeterli gereksinimlerdir.^{1,3}

Everolimus'un klinik kullanımı ile hasta yönetimine yardımcı olması için kan everolimus konsantrasyonlarının izlenmesi önerilir.^{4,5} Tercih edilen matris tam kandır, çünkü terapötik konsantrasyonlarda bileşen baskın olarak eritrositlere bölünür. Kandaki everolimus konsantrasyonunu ölçmek için, kütle spektrometrisiyle birlikte sıvı kromatografisi kullanılmıştır.⁶⁻⁸

Prosedür İlkeleri

QMS Everolimus test kiti, homojen partikül ile geliştirilmiş turbidimetrik bir immün testidir. Test kiti, numunedeki ilaç ile everolimus antikor reaktifinin antikor bağlama bölgeleri için mikropartikül üzerine kaplanmış ilaç arasındaki rekabeti temel alır. Anti everolimus antikor reaktifin varlığında ve numunede herhangi bir rakip ilacın yokluğunda, everolimus kaplı mikropartikül reaktif hızla aglutine olur. Absorbans değişim hızı fotometrik olarak ölçülür. Everolimus içeren bir numune eklendiğinde, aglutinasyon reaksiyonu kısmen inhibe olarak absorbans değişim hızını yavaşlatır. Konsantrasyona bağlı klasik aglutinasyon inhibisyon eğrisi, en düşük everolimus konsantrasyonunda maksimum aglutinasyon oranıyla ve en yüksek everolimus konsantrasyonunda en düşük aglutinasyon oranıyla elde edilebilir.

Reaktifler

QMS Everolimus sıvı, kullanıma hazır, üç reaktif kiti olarak sunulur ve şunları içerir:

REF	0373852
Reaktif 1	1 x 22 mL
Reaktif 2	1 x 8 mL
PRE	Çökelti Reaktif 1 x 8 mL

Gereken Ancak Sağlanmayan Malzemeler

REF	Kit Açıklaması
0373860	QMS Everolimus Kalibratörleri CAL A-F: 1 x 3,0 mL
0373878	QMS Everolimus Kontrol Seviyeleri 1-3: 1 x 3,0 mL Metanol (HPLC derecesi)

Reaktif Maddeler

INGRED	Madde	Konsantrasyon
Reaktif 1	IgM Antiseru (Keçi)	≤%3,5
	İnsan Serumu Albümini (HSA)	≤%1,0
	Anti Everolimus Poliklonal Antikor (Tavşan)	<%1,0
Reaktif 2	Sodyum Azit	≤%0,09
	Everolimus Kaplı Mikropartiküller	<%0,6
	Sodyum Azit	≤%0,09
PRE	Bakır (II) Sülfat	≤%6,4
	Sodyum Azit	≤%0,09

Reaktifle Çalışma ve Saklama

- Reaktif 1, Reaktif 2 ve **PRE** Kullanıma Hazır
- Kullanım öncesinde kabarcık oluşumuna fırsat vermeden birkaç kez ters çevirin.
- Yeni bir aplikatör çubuk kullanarak reaktif kartuşundan hava kabarcıklarını, eğer varsa çıkartın. Alternatif olarak, reaktif uygun saklama sıcaklığında bekletin ve kabarcıkların dağılmasını sağlayın. Hacim kaybını minimuma indirmek için, kabarcıkları çıkartmak üzere airtight pipeti kullanmayın.
- Reaktif 1 veya Reaktif 2 reaktif kartuşu boşaldığında her iki kartuşu da değiştirin ve laboratuvarınız için belirlenen Kalite Kontrol gerekliliklerine uygun en az iki seviye kontrol kullanarak kalibrasyonun uygunluğunu doğrulayın. Kontrol sonuçları kabul edilebilir aralıkların dışındaysa tekrar kalibrasyon gerekebilir.
- Sisteme özel bilgiler için analizöre özel Test Kiti Sistem Parametresi Sayfasına başvurun.
- Maddenin kazara dökülmesi halinde laboratuvarınızın Standart Çalışma Prosedürü (SOP), yerel düzenlemeler, eyalet düzenlemeleri ve ülke düzenlemelerine uygun şekilde temizleyip atın.
- Teslimat sırasında paketin hasar görmesi halinde teknik destek temsilcinize iletişime geçin (bu prospektüsün son sayfasına bakın).

⚠ DİKKAT: Reaktif kabarcıklı kartuştaki reaktif seviyesinin doğru tespitini önleyebilir ve sonuçları olumsuz yönde etkileyecek kadar yetersiz reaktif aspirasyonuna neden olabilir.

2°C - 8°C
Açılmamış reaktifler 2 ila 8°C'de saklandığında son kullanma tarihine kadar stabildir. **Reaktifleri dondurmayın veya 32°C'nin üzerinde sıcaklığa maruz bırakmayın.**

☀ Işık stabiliteyi Reaktif 2 etkileyebilir. Reaktifleri ışık görmeyen bir yerde saklayın.

⚠ Uyarılar ve Önlemler

İn vitro diyagnostik kullanım içindir. Farklı lot numaralarına sahip kitlerdeki malzemeleri karıştırmayın. Eksik alınmış numuneleri kullanmayın. Antikoagülan miktarlarındaki artış hatalı sonuçlara neden olabilir.

⚠ DİKKAT: Bu ürün insan kaynaklı ve/veya potansiyel olarak enfeksiyöz bileşenler içerir. İnsan kanı kaynaklı bileşenler FDA onaylı yöntemlerle test edilmiş ve HBsAg, anti-HIV 1/2 ve anti-HCV için tepkimesiz oldukları görülmüştür. Bilinen hiçbir test yöntemi, insan kaynaklarından türetilen ürünlerin veya inaktifleştirilmiş mikroorganizmaların enfeksiyon bulaştırmayacağına tam garantisini sunamaz. Bu nedenle tüm insan kaynaklı malzemeler potansiyel olarak enfeksiyöz kabul edilmeli ve bunlarla çalışırken uygun biyogüvenlik uygulamaları benimsenmelidir.

TEHLİKE: QMS Everolimus Reaktif 1 ≤%3,5 IgM Antiseru (Keçi) serumu ve ≤%1,0 Tavşan Poliklonal Antikor içerir. H317 - Alerjik cilt reaksiyonuna neden olabilir.

H334 - Solunması durumunda alerji veya astım semptomlarına veya nefes alma güçlüğüne neden olabilir.

Buğu veya buhar solumaktan kaçının. Kontamine olan çalışma giysisi işyerinin dışına çıkmamalıdır. Koruyucu eldivenler/koruyucu gözlük/üz koruyucu takın. Yetersiz havalandırma olması durumunda solunum koruması takın. Cilde temas etmesi halinde: Bol sabun ve suyla yıkayın. **SOLUNMUŞSA:** Maruz kalan nefes almada zorluk çekiyorsa temiz havaya çıkarın ve nefes alması için rahat bir konumda tutun. Gilte tahrış veya döküntü oluşursa: Tıbbi yardım/destek alın. Solunum semptomları yaşıyorsanız: ZEHİR MERKEZİNİ veya doktoru/hekimini arayın. Yeniden kullanmadan önce kontamine olan giysileri yıkayın. İçindekileri/kabı, yerel/bölgesel/ulusal/uluslararası yönetmeliklere uygun bir yere atın.

UYARI: QMS Everolimus [REF] \leq %6,4 Bakır (II) sülfat ve \leq %0,09 Sodyum azit içerir.
H400 - Sucul ortamda çok toksiktir.
H410 - Sucul ortamda uzun süre kalıcı, çok toksik etki.

Çevreye verilmesinden kaçının. Döküntüleri toplayın. İçindekileri/kabı, yerel/bölgesel/ulusal/uluslararası yönetmeliklere uygun bir yere atın.

Test kiti bileşenlerinde kullanılan reaktifler \leq %0,09 sodyum azit içerir. Deri ve mukoza tabakasıyla temasından kaçının. Ek önlemler, çalışma talimatları ve kazara maruz kalma tedavisi için SDS'ye bakın.

Örnek Toplama ve Çalışma

QMS Everolimus test kiti için aşağıdaki örnek alma tüpleri kullanılabilir:

Tam Kan	Cam	Plastik
	EDTA (K ₂)	EDTA (K ₂)

QMS Everolimus test kiti ile kullanılmak üzere başka örnek alma tüpleri valide edilmemiştir. Her türlü serum veya plazma toplama tüpü için üreticinin işleme talimatlarına uyun.

Eksik alınmış numunelerin kullanılması hatalı test sonucuna neden olabilir. Örnekler 2 ila 8°C'de 3 güne kadar saklanabilir. Test 3 günden fazla bir süre gecikecekse, örnekler test edilmeden önce 28 güne kadar dondurularak (-20 ± 5°C) saklanmalıdır. Işık numune stabilitesini etkileyebilir. Numuneleri ışık görmeyen bir yerde saklayın. QMS Everolimus test kiti için numuneler, yeterli bir dozun reçetelendiğini doğrulamak için, dozun (dip düzeyi) hemen öncesinde çekilmelidir. Dip konsantrasyon, everolimus terapötik düzeyinin en belirgin göstergesidir.²

Prosedür

Numuneler, Kalibratörler ve Kontroller için Ekstraksiyon Prosedürü

Ekstraktlar ekstraksiyondan hemen sonra çalıştırılmalıdır.

1. Numunelerin, kalibratörlerin ve kontrollerin ekstraksiyonu için mikro santrifüj tüplerini hazırlayın.
2. Kalibratörler, kontroller ve numuneler ekstraksiyondan önce tamamen ertilmeli ve oda sıcaklığına getirilmelidir. Numuneleri, kalibratörleri ve kontrolleri ters yüz ederek iyice karıştırın.
3. Analiz edilecek kalibratörün, kontrolün veya numunenin her birinden 300 µl'yi uygun mikro santrifüj tüpüne pipetleyin.
4. 350 µl metanolü her bir mikro santrifüj tüpüne doğru bir şekilde dağıtın.
5. 50 µl QMS Everolimus Çökelti reaktifini her bir mikro santrifüj tüpüne doğru bir şekilde pipetleyin.
6. Buharlaşmayı önlemek için her bir mikro santrifüj tüpünü derhal kapatın, en az 35 saniye boyunca en yüksek hızda tamamen karıştırın/vorteksleyin. Not: Tüpü ters çevirmek ve tamamen karışmasını sağlamak için yeniden karıştırmak gerekebilir. Karıştırdıktan sonra, numune rengi kırmızıdan kahverengiyeye dönmelidir.
7. Tüpleri bir mikro santrifüje yerleştirin ve en az 8 dakika 13.400 x g'da santrifüje tabi tutun.
8. Santrifüjden sonra, üst fazı uygun numune kaplarına atın. Partikülleri ve baloncukları aktarmaktan kaçının. Kapları cihazaya yükleyin.
9. Numune buharlaşmasını minimum seviyede tutmak için, analizör kalibrasyonuna veya test kiti işleminde hemen başlayın.
10. Analizden sonra ekstraktları atın. Numunelerin yeniden test edilmesi taze ekstarsiyon gerektirir.

Barkod Kullanımı

Reaktif etiketlerinde, tanınmazsa çoğu analizörün yoksayacağı özel bir sistem barkodu bulunur. Analizörde bir hata kodu oluşursa barkodun üzerini tek renkli bir bant ile kapatın. Yardım gerekirse Teknik Servis ile iletişime geçin.

Test Kiti Prosedürü

Test kiti 700 nm'lik dalga boyunca gerçekleştirilir. Bir test kitinin nasıl kalibre edileceğinin ve çalıştırılacağı için detaylı açıklaması için cihaz özel kullanım kılavuzuna başvurun.

Örnek Seyreltme Prosedürü

QMS Everolimus CAL A (0,0 ng/mL) kullanarak numuneleri test kitinin lineeritesi dışında manuel olarak seyreltin.

Manuel Seyreltme Protokolü

Everolimus konsantrasyonları 20 ng/mL'nin üzerinde olarak raporlanan hastalarda manuel seyreltme, numune ekstarkt edilmeden önce QMS Everolimus CAL A (0,0 ng/mL) ile 1:1 oranında seyreltilerek gerçekleştirilebilir. Seyreltme işlemi, seyreltilmiş test sonuçları 1,5 ng/mL olan test kiti hassasiyetinden daha yüksek okunacak şekilde yapılmalıdır. Nihai numune konsantrasyonunu elde etmek için raporlanan konsantrasyon manuel seyreltme faktörü ile çarpılmalıdır.

$$\text{Nihai Numune Konsantrasyonu} = \text{Raporlanan Konsantrasyon} \times \text{Manuel Seyreltme Faktörü}$$

$$\text{Manuel Seyreltme Faktörü} = \frac{(\text{Numune Hacmi} + \text{CAL A Hacmi})}{\text{Numune Hacmi}}$$

Kalibrasyon

QMS Everolimus test kiti tam kalibrasyon prosedürü (6 nokta) kullanılarak kalibre edilmelidir. Tam kalibrasyon yapmak için, QMS Everolimus Kalibratörleri A,B,C,D,E ve F'yi iki kez test edin. Her yeni lot numarası kalibrasyon gerektirir. Kalibrasyon eğrisini, laboratuvarınız için belirlenen Kalite Kontrol gerekliliklerine uygun en az iki düzey kontrol kullanarak doğrulayın. Kontrol sonuçları kabul edilebilir aralıkların dışındaysa düzeltici eylem gerekir.

Not: Everolimus CAL A bu test kiti için kalibrasyon köridür.

Kalite Kontrol

Uygun durumda, ek kalite kontrol gereklilikleri ve olası düzeltici eylemler için laboratuvar Standart Çalışma Prosedürüne/ Prosedürlerine ve/veya Kalite Güvencesi Planına bakın. Tüm kalite kontrol gereklilikleri yerel, eyalet ve/veya federal yönetmeliklere veya akreditasyon gerekliliklerine uygun olarak gerçekleştirilmelidir. Her laboratuvar kendi kontrol aralıklarını ve kalibrasyon frekansını oluşturmaktadır.

QMS Everolimus test kiti için önerilen kontrol gereklilikleri:

- Medikal karar aralığına yayılmış minimum iki kontrol düzeyi, ekstarsiyon baloncuklarını kontrol etmek için yeterli sıklıkta çalıştırılmalıdır.
- Daha sık kontrol izleme işlemi yapılması, laboratuvarınız için belirlenen Kalite Kontrol prosedürlerini uygulayın.
- Kalite kontrol sonuçları laboratuvarınız tarafından tanımlanmış kabul edilebilir aralık içerisinde değilse, hasta değerleri şüpheli olabilir ve düzeltici eylem uygulanmalıdır.

Sonuçlar

QMS Everolimus test kiti için sonuç birimleri ng/mL olarak rapor edilir.

Tüm analiz belirlemesinde olduğu gibi, everolimus değeri klinik değerlendirmelerden ve diğer diyagnostik prosedürlerden elde edilen bilgilerle birlikte kullanılmalıdır.

Sonuç Hata Kodları

Bazı sonuçlarda Sonuç Hata Kodları bulunabilir. Hata kodlarının açıklamaları için cihaza özel kullanım kılavuzuna başvurun.

Prosedür Kısıtlamaları

QMS Everolimus test kiti, yapay olarak analiz eklenen numuneleri değil, yalnızca klinik olarak hastadan alınan numuneleri doğru bir şekilde geri kazanmak için tasarlanmıştır.

QMS Everolimus test kitiyle yalnızca QMS Everolimus Kalibratörleri ve Kontrolleri kullanılmalıdır. QMS Everolimus test kitinin kalibrasyonunda, QMS Everolimus Kalibratör seti [REF] (0373860) kullanılmazsa, doğru everolimus niceliksel belirlemesi sağlanamaz.

Test kiti sirolimus ve metabolitlerine karşı çapraz reaksiyon verdiği için yakın bir geçmişte sirolimus uygulanmış hastalarda (sirolimus ana bileşiği ve metabolitleri tamamen temizleninceye kadar) test kiti kullanılmamalıdır.

Genel popülasyonda düşük sıklıkta heterofil antikor etkileşimi oluşabilir. Çok nadir vakalarda, hasta numuneleri heterofil antikorları içerebilir. Bu antikorlar mikropartikül reaktifin otoaglutinasyonuna neden olabilir ve hatalı düşük sonuçların tespit edilememesine yol açabilir.

Diyagnostik amaçlar için, test bulguları her zaman hastanın tıbbi geçmişi, klinik muayeneler ve diğer bulgularla birlikte değerlendirilmelidir.

Bu prospektüsteki Örnek Toplama ve Çalışma ve Spesifik Performans Özellikleri bölümlerine bakın.

Beklenen Değerler

Tam kandaki everolimus için genel terapötik aralık 3-8 ng/mL'dir. Klinik durumun karmaşıklığı, başlıklık baskılayıcı ve nefrotoksik everolimus etkilerine karşı hassasiyet bakımından kişisel farklılıklar, diğer immünoşpresanlarla birlikte uygulama, transplant türü, transplant sonrası zaman ve bir dizi diğer faktörler optimal everolimus kan seviyeleri için farklı gerekliliklere neden olabilir. Bu nedenle, bireysel everolimus değerleri tedavi rejiminde değişiklikler yapmak için tek endikatör olarak kullanılmamalı ve tedavi rejimlerinde değişiklikler yapılmadan önce her bir hasta kapsamlı olarak klinik şekilde değerlendirilmelidir. Her kullanıcı aralığı klinik deneyime dayanarak belirlenmelidir. Terapötik aralıklar kullanılan yöntemde göre değişir ve bu nedenle her yöntem için belirlenmelidir. Farklı yöntemlerle elde edilen değerler yöntemlerdeki ve metabolitlerdeki çapraz reaktivite farkları nedeniyle birbirinin yerine kullanılmamalı ve düzeltme faktörleri uygulanamaz. Bu nedenle, her bir hasta için aynı test kitinin sürekli olarak kullanılması önerilir. Optimum doz, tek bir dip numuneden fazlasına dayanmalıdır.

Spesifik Performans Özellikleri

Ticari olarak edinilebilen, türbidimetrik niceliksel analiz kullanan bir otomatik klinik kimya analizörü üzerinde alınan temsili performans sonuçları aşağıda gösterilmiştir.

Sorumluluk reddi: Tüm organ transplantı popülasyonları bütün ruhsatlandırma bölgelerinde valide edilmemiştir. Ülkeye özgü kullanımlar için Kullanım Amacı bölümündeki tabloya bakın.

Hassasiyet

QMS Everolimus test kitinin miktar tayini sınırı (LOQ) kabul edilebilir test içi kesinlik ve geri kazanımın gözlemlenebildiği en düşük konsantrasyon olarak tanımlanır (genellikle \leq ±%15 geri kazanım ile \leq ±%20 KV kabul edilir). LOQ 1,3 ng/mL olarak tespit edilmiştir.

Test Aralığı

Test kitinin test aralığı 1,5 ila 20 ng/mL'dir.

Doğruluk

Lineerlik çalışmaları, yüksek bir hasta numunesini test aralığı konsantrasyon değerlerine göre seyrelterek yapılmıştır. Seyreltikler tam kan hemolizat ile yapılır. Belirli seyreltmelemlerde lineerlik, geri kazanım yüzdesi 100 ± 10 ise dikkate alınabilir kabul edilmiştir.

Lineerlik

Teorik Konsantrasyon (ng/mL)	12 Tekrarın Ortalaması	KV %'si	Geri Kazanım %'si
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

Yöntem Karşılaştırması

150 böbrek transplant hasta numunesi kullanarak bir düzeltme çalışması gerçekleştirilmiştir. QMS Everolimus test kitinden elde edilen sonuçlar LC/MS'den elde edilen sonuçlarla karşılaştırılmıştır. Çalışmanın Passing-Bablok⁹ regresyon analizi sonuçları aşağıda gösterilmiştir.

Eğim	1,11
Y-Kesişim	-0,005
Korelasyon Katsayısı (R)	0,96
Numune Sayısı	150

41 kalp transplantı hasta numunesi kullanarak ikinci korelasyon çalışması gerçekleştirilmiştir. QMS Everolimus test kiti sonuçları LC/MS sonuçlarıyla karşılaştırılmıştır. Passing-Bablok regresyon analizi sonuçları aşağıda gösterilmiştir.

Eğim	1,00
Y-Kesişim	-0,15
Korelasyon Katsayısı (R)	0,96
Numune Sayısı	41

111 akciğer transplantı hasta numunesi kullanarak üçüncü bir korelasyon çalışması gerçekleştirilmiştir. QMS Everolimus test kiti sonuçları LC/MS sonuçlarıyla karşılaştırılmıştır. Passing-Bablok regresyon analizi sonuçları aşağıda gösterilmiştir.

Eğim	0,98
Y-Kesişim	-0,06
Korelasyon Katsayısı (R)	0,93
Numune Sayısı	111

Keskinlik

Keskinlik, NCCLS Protokolü EP5-A2'de tanımlandığı şekilde belirlenmiştir.¹⁰

Çalışmada everolimus içeren üç düzeyli insan kanı bazlı bir kontrol ve üç düzeyli bir hasta numune havuzu kullanılmıştır. Her düzey 20 gün boyunca günde iki kez çift olarak test edilmiştir. Bir günde yapılan çalışmalardan her biri en az iki saat süre ile ayrılmıştır. Ortalamalar, gün arası, çalışma içi, toplam SD ve KV'ler (%) hesaplanmıştır. Temsili sonuçlar aşağıda verilmiştir.

Kontrol	N	Ortalama (ng/mL)	Çalışma İçi		Gün Arası		Toplam	
			SD	KV (%)	SD	KV (%)	SD	KV (%)
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
Hasta Havuzları								
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

Etkileşime Giren Maddeler

Spesifite

NCCLS Protokolü EP7-A kılavuz alınarak etkileşim çalışmaları yapılmıştır.^{11,12} Çapraz reaktivite mevcut temel everolimus metabolitleri için test edilmiştir. Everolimus ve endojen maddelerle rutin olarak uygulanan diğer ilaçlar da, QMS Everolimus test kiti kullanılarak bu bileşiklerin everolimus konsantrasyonlarının miktar tayini üzerinde etkileri olup olmadığını belirlemek üzere test edilmiştir.

Metabolitler

Çalışmalar QMS Everolimus antiserumun temel everolimus metabolitlerine karşı çapraz reaktivitesini incelemek için gerçekleştirilmiştir. Test edilen bileşikler 5 ng/mL everolimus ilacı içeren insan kanı hemolisatına iki konsantrasyonda eklenmiştir ve QMS Everolimus test kiti kullanılarak test edilmiştir. Çapraz reaktivite yüzdesi hesaplanmıştır. Sonuçlar aşağıda verilmiştir:

Test Edilen Bileşik	Test Edilen Konsantrasyon (ng/mL)	Geri Kazanılan Konsantrasyon (ng/mL)	Çapraz Reaktivite %'si
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	TE
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

*TE = Tespit Edilmedi

Ayrıca, QMS Everolimus antiserumunun sirolimusa ve temel metabolitlerine karşı çapraz reaktivitesini incelemek için çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Test edilen bileşikler 5,5 ng/mL everolimus ilacı içeren insan kanı hemolisatına eklenmiştir ve QMS Everolimus test kiti kullanılarak test edilmiştir. Çapraz reaktivite yüzdesi hesaplanmıştır. Sonuçlar aşağıda verilmiştir.

Test Edilen Bileşik	Test Edilen Konsantrasyon (ng/mL)	Geri Kazanılan Konsantrasyon (ng/mL)	Çapraz Reaktivite %'si
Sirolimus	10	9,94	46
Trihidroksi-sirolimus; 7,41-O-didesmetil sirolimus	90	9,34	4
41-O-desmetil-hidroksi sirolimus	90	8,55	3
41-O-desmetil-hidroksi sirolimus; 7-O-desmetil sirolimus	90	7,29	2
11-hidroksi sirolimus	90	16,43	12
11-hidroksi sirolimus izomeri	90	11,00	6
Hidroksi sirolimus	90	6,96	2
N-oksit sirolimus	90	12,10	7
Hidroksil sirolimus ve N-oksit sirolimus izomeri	90	6,71	1
41-O-desmetil sirolimus; 32-O-desmetil sirolimus	30	18,32	45

Endojen Maddeler

Aşağıdaki bileşikler QMS Everolimus test kiti ile belirtilen konsantrasyonlarda test edildiklerinde, everolimus tespitinde %10'dan daha az hata ile sonuçlanmıştır. Sonuçlar aşağıda verilmiştir.

Etkileşime Giren Madde	Etkileşim Oluşturan Konsantrasyon	N	Everolimus (ng/mL)	Geri Kazanım %'si
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
Gamma Globulin	12 g/dL	3	4,06	92,86
HAMA tip 1*	Normal İnsan Seviyesi	3	4,22	102,92
HAMA tip 2*	Normal İnsan Seviyesi	3	4,22	95,02
Hematokrit	%60	10	4,18	101,89
Romatoid Faktörü	1350 IU	3	4,22	101,42
Toplam Protein	12 g/dL	3	4,06	105,17
Trigliserit	1500 mg/dL	3	4,22	100,60
Urik Asit	40 mg/dL	3	4,22	99,53

*HAMA = insan anti fare antikorları

İlaç Çapraz Reaktivitesi

Çapraz reaktivite everolimus ile rutin olarak uygulanan ilaçlarla test edilmiştir. Çapraz reaktanlar everolimus eklenmiş hemolisatta 5-6 ng/mL'de analiz edilmiştir. Aşağıdaki bileşikler test edilmiştir.

Bileşik	Test Edilen Konsantrasyon, µg/mL	Çapraz Reaktivite %'si
Asetaminofen	200	TE
N-Asetilprokainam	120	TE
Asiklovir	1000	0,0
Albuterol	0,18	TE
Allopürinol	60	TE
Amikasin	150	0,0
Amfoterisin B	100	0,0
Askorbik Asit	30	TE
Atenolol	40	TE
Azatiyoprin	10	TE
Baktrim (5:1 Sulfametoksazol: Trimetoprim)	525 Sulfametoksazol: 45 Trimetoprim	0,0
Kafein	100	TE
Kaptopril	50	0,0
Karbamazepin	120	0,0
Sefaklor	230	TE
Kloramfenikol	250	TE
Simetidin	100	TE
Siprofloksasin	250	0,0
Siklosporin A	1	TE
Digoksin	0,01	-2,0
Disopiramid	30	0,0
Eritromisin	200	0,0
Etanol	3500	TE
Flukonazol	75	0,0
Flusitozin	300	0,0
Folik Asit	0,01	TE
Furosemit	100	TE
Gansiklovir	1000	TE
Gemfibrozil	75	TE
Gentamisin	20	TE
Glipizid	60	TE

Tablo devamı

Bileşik	Test Edilen Konsantrasyon, µg/mL	Çapraz Reaktivite %'si
Glyburide	40	TE
Heparin	16	0,0
Hidralazin	32	TE
Hidroklorotiazit	40	TE
İbuprofen	400	TE
İnsülin	0,0167	1,0
İntralipid	15.000	TE
Isoniazit	70	TE
İzoproterenol HCl	0,06	TE
İtrakonazol	17	TE
Kanamisin A	100	TE
Kanamisin B	100	TE
Ketokonazol	10	TE
Labetalol	200	TE
Lidokain	100	TE
Lityum	22,2	TE
Lovastatin	4	0,0
Metformin HCl	5100	TE
Metisilin	240	TE
Metotreksat	910	TE
Metoklopramid	4	TE
Mizoprostol	0,015	TE
Morfin Sülfat	6	TE
Mikofenolik Asit	250	TE
Nadolol	333	TE
Naproksen	1000	0,0
Niasin	800	TE
Nifedipin	120	0,0
Omeprazol	14	TE
Pantoprazol sodyum	15	0,0
Penisilin G	100	0,0
Fenobarbital	150	TE
Fenitoin	100	0,0
Piperasilin	8	TE
Prazosin	25	TE
Prednison	12	TE
Prednisolon	12	TE
Primidon	100	0,0
Prokainamit	25	TE
Propanolol	0,5	TE
Kinidin	100	TE
Ranitidin	200	TE
Rifampin	50	0,0
Salisiklik Asit	500	TE
Sotrastaurin	40	0,0
Spektinomisin	100	TE
Sülfametoksazol	400	0,0
Takrolimus	0,04	1,0
Teofilin	250	TE
Tobramisin	20	TE

Tablo devamı

Bileşik	Test Edilen Konsantrasyon, µg/mL	Çapraz Reaktivite %'si
Triamteren	600	0,0
Trimetoprim	20	TE
Valgansiklovir HCl	36	0,0
Valproik Asit	1000	0,0
Vankomisin	630	TE
Verapamil	10	TE

TE = Tespit Edilmedi. Analit eklenen numune ile kontrol arasındaki farkın, kontrol tekrarlarının standart sapmasından daha az olduğu durumlarda çapraz reaktivite tespit edilemez kabul edilmiştir.

Referans

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.

Sözlük:

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



Microgenics Corporation
46500 Kato Road
Fremont, CA 94538 USA
ABD Müşteri ve
Teknik Destek
1-800-232-3342



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



Prospektüs güncellemeleri için:
www.thermofisher.com/diagnostics

Diğer ülkeler:

Lütfen yerel Thermo Fisher Scientific temsilcinize başvurun.

© 2019 Thermo Fisher Scientific Inc. Tüm hakları saklıdır.

Certican® Novartis®'in tescilli ticari markasıdır. Tüm diğer ticari markalar Thermo Fisher Scientific ve iştiraklerinin malıdır.

0160060-J-TR
2019 07

thermo
scientific