

**IVD** K diagnostickému použití in vitro.

**Rx Only**

**REF** 100147

## Určené použití

CEDIA® Cyclosporine PLUS, test je určen ke kvantitativnímu stanovení cyklosporinu in vitro v lidské plné krvi pomocí automatických klinických chemických analyzátorů a slouží jako pomůcka při řízení cyklosporinové léčby při transplantacích ledvin, jater a srdce.

## Souhrn a vysvětlení testu

Cyklosporin je hydrofobní cyklický nedekapeptid původu s imunosupresivními vlastnostmi.<sup>1,2</sup> Přestože stále ještě probíhá zkoumání mechanismu jeho působení, cyklosporin podle všeho ovlivňuje metabolismus pomocných T-lymfocytů a supresivních T-lymfocytů, což vede ke snížené funkci imunitního systému.<sup>3-5</sup> Imunosupresivní vlastnosti cyklosporinu vedou k jeho velké účinnosti jako léku při léčbě některých autoimunitních chorob a ke snížení výskytu odmítnutí tkáně, která mohou následovat po transplantaci orgánů. Cyklosporinová léčba je optimálně bezpečná a účinná v úzkém rozsahu koncentrací a může vést k mnoha vedlejším účinkům.<sup>6,7</sup> Nejdůležitějšími vedlejšími účinky je odmítnutí orgánu v důsledku nepřiměřené dávky nebo nefrotoxicita a hepatotoxicita, které se stávají pravděpodobnějšími při zvýšení koncentrace léčiva.<sup>8-11</sup> Cyklosporin se podává orálně nebo intravenózně. Vzhledem k tomu, že absorpce a hepatický metabolismus léčiva se u jednotlivých pacientů značně liší, existuje nedostatečná korelace hladin v krvi s podávanou dávkou.<sup>12</sup> Faktory ovlivňující koncentraci cyklosporinu v krvi zahrnují povahu transplantátu, věk a celkové zdraví pacienta a souběžné podávání léčiv, jako je carbamazepin, phenytoin, fenobarbital, erythromycin, rifampin, cimetidin a ketokonazol.<sup>13-17</sup> V orgánové transplantaci je nezbytné monitorovat cyklosporin, aby bylo dosaženo optimálních imunosupresivních účinků u pacientů.<sup>18-20</sup>

Měření koncentrací cyklosporinu v plné krvi ve spojení s dalšími laboratorními údaji a klinické hodnocení představuje nejlepší přístup k optimalizaci imunosuprese a minimalizaci vedlejších účinků pro příjemce transplantovaných orgánů.

Přípravek CEDIA Cyclosporine PLUS, testy využívá technologii rekombinantní DNA (patent v USA č. 4708929) k produkci jedinečného, homogenního systému imunotestu enzymů.<sup>21</sup> Test je založen na bakteriálním enzymu β-galaktosidáze, který byl geneticky upraven do dvou neaktivních fragmentů. Tyto fragmenty spontánně opětovně asociují a tvoří plně aktivní enzymy, které (ve formátu testu) štěpí substrát a vytvářejí barevnou změnu, kterou lze spektrofotometricky měřit.

Analýza vzorku v testu soupeří s analytem konjugovaným na jeden neaktivní fragment β-galaktosidázy o vazebné místo protilátky. Je-li ve vzorku přítomen analyt, váže se na protilátku a ponechává neaktivní fragmenty enzymu volné, takže tvoří aktivní enzymy. Pokud analyt ve vzorku přítomen není, protilátka se naváže na analyt konjugovaný na neaktivním fragmentu, což inhibuje opětovnou asociaci neaktivních fragmentů β-galaktosidázy a žádný aktivní enzym se nevytvoří. Množství vytvořeného aktivního enzymu a výsledná změna absorbance je přímo úměrná množství analytu přítomnému ve vzorku.

## Činidla

- 1 Rekonstituční pufr EA:** Obsahuje MOPS [pufr 3-(N-morfolin) propansírová kyselina], 0,50 µg/ml myších monoklonálních anticyklosporinových protilátek, stabilizátor a konzervační látku, 1 x 41 ml.
- 1a Činidlo EA:** Obsahuje 0,171 g/L enzymatického akceptoru (mikrobiální), pufrové soli a konzervační látku, 1 x 41 ml.
- 2 Rekonstituční pufr ED:** Obsahuje MES [pufr 2-(N-morfolin) etanosírová kyselina], detergent a konzervační látku, 1 x 19 ml.
- 2a Činidlo ED:** Obsahuje 52 µg/l enzymatického donoru (mikrobiální) konjugovaného na cyklosporin, 2,73 g/l chlorofenolu red-β-D-galaktopyranosid, stabilizátory a konzervační látku, 1 x 19 ml.
- 3 Rozpouštěcí činidlo:** Obsahuje pufrové soli, detergenty a konzervační látku, 1 x 98 ml.
- 4 Kalibrátor Low Range A:** Obsahuje 0,45 g BSA a 0,063 µg cyklosporinu A.
- 5 Kalibrátor Low Range B** Obsahuje 0,45 g BSA a 1,125 µg cyklosporinu A.

## Další materiály:

Dvě (2) prázdné 20 ml láhve analyzátoru.

## Další potřebné materiály (které však nejsou součástí dodávky):

**REF**

### Popis soupravy

100012

CEDIA Cyclosporine PLUS High Range, souprava kalibrátoru

Automatický klinický chemický analyzátor

Komerční kontroly. Doporučení ohledně vhodného kontrolního materiálu vám poskytne oddělení technické podpory společnosti Thermo Fisher Scientific.

## Bezpečnostní opatření a varování

Při manipulaci s laboratorními činidly dodržujte všechna obvyklá bezpečnostní opatření.

**NEBEZPEČÍ:** Práškové činidlo EA obsahuje ≤ 1,0 % hm. azidu sodného. Práškové činidlo ED obsahuje 55 % hm. hovězího sérového albuminu (BSA). Tekuté činidlo EARB obsahuje 0,75 % hovězího séra (plodového), <0,1 % protilátky GsA (myší monoklonální) a <0,13 % azidu sodného. Činidlo EDRB a tekuté rozpouštěcí činidlo obsahují <0,13 % azidu sodného. Kalibrátory obsahují 18% hovězího sérového albuminu (BSA) a ≤ 0,13 % azidu sodného. H317 – Může vyvolat alergickou kožní reakci. H334 – Při vdechování může vyvolat příznaky alergie nebo astmatu nebo dýchací potíže. H412 – Škodlivý pro vodní organismy, s dlouhodobými účinky. EUH032 – Uvolňuje vysoce toxický plyn při kontaktu s kyselinami.

Zamezte vdechování prachu/mlhy/par/aerosolů. Kontaminovaný pracovní oděv neodnášejte z pracoviště. Zabraňte uvolnění do životního prostředí. Používejte ochranné rukavice / ochranné brýle / obličejový štít. V případě nedostatečného větrání používejte vybavení pro ochranu dýchacích cest. Při styku s kůží: Omyjte velkým množstvím vody a mýdla. PŘI VDECHNUTÍ: Při obtížném dýchání přeneste postiženého na čerstvý vzduch a ponechte jej v klidu v poloze usnadňující dýchání. Při podráždění kůže nebo vyrážce: Vyhledejte lékařskou pomoc / ošetření. Při dýchacích potížích: Zavolejte TOXIKOLOGICKÉ INFORMAČNÍ STŘEDISKO nebo lékaře. Kontaminované oblečení je před opakovaným použitím nutné umýt. Odstraňte obsah / obal předáním zařízení schválenému pro likvidaci odpadů v souladu s místními/regionálními/národními/mezinárodními předpisy.

## Příprava činidla a jeho skladování

Parametry testu naleznete v aplikačním listu konkrétního přístroje. Přípravte následující roztoky s použitím chlazených činidel a pufrů. Vyjměte soupravu z chlazeného skladování (2–8 °C) bezprostředně před přípravou pracovních roztoků.

Pokud dojde k neúmyslnému rozliti, vyčistěte je a materiál zlikvidujte v souladu se standardními postupy vaší laboratoře a místními, resp. státními předpisy.

Pokud je balení dodáno poškozené, obraťte se na zástupce technické podpory (viz informace na zadní straně této příbalové informace).

Přípravte roztoky v následujícím pořadí, aby se minimalizovala možná kontaminace.

**Roztok enzymatického donoru R2:** Připojte lahev 2a (činidlo ED) k lahvi 2 (rekonstituční činidlo ED) pomocí jednoho z příložených adaptérů. Smíchejte opatrným převrácením a ujistěte, že se veškerý lyofilizovaný materiál z lahve 2a přenesl do lahve 2. **Dávejte pozor, aby nedošlo k tvorbě pěny.** Odpojte lahev 2a z adaptéru od lahve 2 a zlikvidujte ji. Zavřete lahev 2 víčkem a nechte ji stát přibližně 5 minut při pokojové teplotě (15–25 °C). Znovu promíchejte. Zaznamenejte datum rekonstituce na štítek lahve. Umístěte lahev přímo do přihrádky na činidla v analyzátoru nebo ji uložte v chladu (2–8 °C) a před použitím ji nechte 15 minut stát.

**Roztok enzymatického akceptoru R1:** Připojte lahev 1a (činidlo EA) k 70ml lahvi 1 (rekonstituční činidlo EA) pomocí jednoho z příložených adaptérů. Smíchejte opatrným převrácením a ujistěte, že se veškerý lyofilizovaný materiál z lahve 1a přenesl do lahve 1. **Dávejte pozor, aby nedošlo k tvorbě pěny.** Odpojte lahev 1a od adaptéru. Zlikvidujte lahev 1a.

Zavřete plnou lahev 1 víčkem a nechte ji stát přibližně 5 minut při pokojové teplotě (15–25 °C). Znovu opatrně promíchejte. Zaznamenejte datum rekonstituce na štítek lahve. Umístěte lahev přímo do přihrádky na činidla v analyzátoru nebo ji uložte v chladu (2–8 °C). Před použitím nechte činidlo v analyzátoru stát nejméně 15 minut.

Nemůže-li váš analyzátor umístit 70ml láhev (lahve 1), jsou přiloženy dvě (2) prázdné menší láhve lichoběžníkového tvaru. Přelijte obsah větší láhve 1 do každé ze 2 menších láhví, objem rozdělte rovnoměrně do obou láhví.

**Rozpouštěcí činidlo:** Rozpouštěcí činidlo je kapalina a nevyžaduje rekonstituci. Smíchejte obsah lahve před každým použitím opatrným převrácením lahve – proveďte 2krát až 3krát. Na štítek lahve zaznamenejte datum, kdy bylo rozpouštěcí činidlo otevřeno. Sundejte a nalijte dávku požadovaného množství rozpouštěcího činidla do kalíšku se vzorkem, jak předepisuje příslušný aplikační list přípravku CEDIA Cyclosporine PLUS.

**Použití čárového kódu:** Čárové kódy na lahvích s činidly jsou určeny pro test Low Range. Štítky činidel mají vyhrazený systém čárových kódů, který většina analyzátorů ignoruje, pokud je nerozpozná. Pokud analyzátor ukáže chybový kód, překryjte čárový kód páskou tmavé barvy. Je-li třeba, kontaktujte technický servis.

**POZNÁMKA 1:** Součásti dodávané v této soupravě jsou určeny pro použití jako integrovaná jednotka. **Nemíchejte součásti z různých šarží.**

**POZNÁMKA 2:** Zabraňte křížové kontaminaci činidel tím, že nasadíte odpovídající víčka činidel na správné lahve s činidly. Roztok R2 (enzymatický donor) musí mít žlutooranžovou barvu. Červená nebo červenofialová barva znamená, že bylo činidlo kontaminováno a je nutné je zlikvidovat.

**POZNÁMKA 3:** Roztoky R1 a R2 se před provedením testu musí skladovat při teplotě, která odpovídá teplotě přihrádky analyzátoru pro činidlo. Další informace naleznete v aplikačním listu konkrétního analyzátoru.

**POZNÁMKA 4:** Roztok R2 připravte před roztokem R1.

**POZNÁMKA 5:** Pro zajištění stability rekonstituovaného činidla EA je nutno je chránit před dlouhým vystavením působení jasného světla.

Činidla skladujte při teplotě 2–8 °C. **NEZMRAZUJTE.** Informace o stabilitě neotevřených součástí naleznete na štítcích s datem expirace na balení nebo na lahvi.

**Roztok R1:** 60 dní v chladničce při teplotě 2–8 °C.

**Roztok R2:** 60 dní v chladničce při teplotě 2–8 °C.

**Rozpouštěcí činidlo:** 60 dní při teplotě 2–30 °C.

**Kalibrátory:** 60 dní při teplotě 2–8 °C.

## Sběr a manipulace se vzorky

Použijte plnou krev ošetřenou přípravkem EDTA.<sup>22</sup> Je nutno dbát na zachování integrity vzorku od doby odebrání do doby, kdy je proveden test. Vzorky by měly být označeny časem odběru krve a časem posledního podání léku. Vzorky by měly být uzavřeny a využity k testování do 7 dnů, jsou-li skladovány při teplotě 2–8 °C, resp. do 1 měsíce, jsou-li skladovány při teplotě –20 °C. Vyhněte se opakovanému zmrazování a rozmrazování. Nevylučujte pěníení vzorků.

## Příprava vzorků

1. Nechte kalibrátory, kontroly a vzorky od pacienta dosáhnout pokojové teploty.
2. Před použitím vzorek (kalibrátory, kontroly nebo vzorek od pacienta) promíchejte – opatrně, ale důkladně.
3. Do kalíšku se vzorkem přidejte pipetou přesně 100 µl kalibrátoru.
4. Pomocí opakovací pipety přidejte přesně 400 µl rozpouštěcího činidla CEDIA Cyclosporine PLUS do každého kalíšku se vzorkem.
5. Důkladně promíchejte každý kalíšek po dobu 2–5 sekund.
6. Umístěte kalíšky se vzorkem do přístroje a proveďte test.

## Hemolyzát je stabilní po dobu 1,5 hodiny při teplotě 5–25 °C ve stejném kalíšku.<sup>23</sup>

Test CEDIA Cyclosporine PLUS je určen pro použití v automatických klinických chemických analyzátoch. Specifická výkonnostní data jsou archivována ve společnosti Microgenics Corporation, která je součástí společnosti Thermo Fisher Scientific.<sup>23</sup>

## Postup testu

Parametry aplikace získáte od technické podpory společnosti Thermo Fisher Scientific.

## Kalibrace

Test CEDIA Cyclosporine PLUS vytváří lineární standardní křivku pomocí příslušné soupravy kalibrátorů CEDIA Cyclosporine PLUS. Pomocí softwaru analyzátoru lze získat redukci dat vypočítaných z nejméně 8 počtu čtverců lineární regrese. Proveďte ověření kalibrace testu pomocí testování komerční kontrolou (kontrolami) s rozsahy obnovy stanovenými pro test CEDIA Cyclosporin PLUS.

**POZNÁMKA:** Přířizovací karty hodnot pro kalibrátory jsou obsaženy v každé soupravě kalibrátorů. Před použitím nové soupravy kalibrátorů zkontrolujte chemické parametry a ujistěte se, že se hodnoty koncentrace kalibrátorů shodují s hodnotami na přířizovací kartě hodnot.

## Frekvence kalibrace

Překalibrování je doporučeno

- Po výměně nádobý činidla.
- Po změně šarže kalibrátoru nebo soupravy činidel.
- Po provedení měsíční údržby přístroje.
- Podle požadavků platných postupů kontroly kvality.

## Rozsah hlášení

Rozsah hlášení testu Low Assay je 25 ng/ml až 450 ng/ml. Minimální detekovatelná koncentrace testu CEDIA Cyclosporine PLUS je 25 ng/ml.

Rozsah hlášení testu High Assay je 450 ng/l až 2000 ng/l.

## Vzorky mimo rozsah

Vzorky kvantitativně větší než kalibrátor Cyclosporine PLUS High lze nahlásit jako > 2000 ng/ml nebo zředit jedním dílem původního vzorku s jedním dílem plné krve bez obsahu cyklosporinu, rozpustit a znovu otestovat. Pokud se v laboratoři provádí pouze test Cyclosporine Low Range, pak lze vzorky mimo rozsah zředit jedním dílem původního vzorku se třemi díly plné krve bez obsahu cyklosporinu, rozpustit a znovu otestovat.

1. Vzorek před použitím opatrně, ale důkladně promíchejte.
2. Připravte roztok smícháním jednoho dílu objemu vzorku od pacienta a jednoho dílu objemu plné krve bez obsahu cyklosporinu NEBO jednoho dílu objemu vzorku od pacienta a tří dílů objemu plné krve bez obsahu cyklosporinu.
3. Pomocí opakovací pipety přidejte přesně 400 µl rozpouštěcího činidla CEDIA Cyclosporine PLUS do každého kalíšku se vzorkem.
4. Důkladně promíchejte každý kalíšek po dobu 2–5 sekund.
5. Umístěte kalíšek (kalíšky) se vzorkem do přístroje a znovu proveďte test.

Hodnoty získané opakovaným testem by měly být odvozeny následovně:

$$\text{Skutečná hodnota} = \text{faktor ředění} \times \text{zředěná hodnota}$$

$$\text{Faktor ředění} = \frac{\text{objem vzorku} + \text{objem plné krve bez obsahu cyklosporinu}}{\text{objem vzorku}}$$

Vzorky poskytující hodnoty mimo minimální detekovatelnou koncentraci test je třeba nahlásit jako < 25 ng/ml.

## Kontrola kvality a kalibrace

Každá laboratoř by si měla stanovit vlastní frekvenci kontrol.

Správná laboratorní praxe doporučuje testovat nejméně dvě úrovně (dolní a horní body lékařského rozhodnutí) kontroly kvality každý den, kdy jsou testovány vzorky pacientů a pokaždé, když se provádí kalibrace. Monitorujte kontrolní hodnoty a sledujte veškeré trendy nebo posuny. V případě zjištění jakýchkoli trendů nebo posunů nebo v případě, že nedojde k obnově kontroly v zadaném rozsahu, zkontrolujte veškeré operační parametry. Další pomoc a doporučení ohledně vhodného kontrolního materiálu vám poskytne oddělení technické podpory společnosti Thermo Fisher Scientific. Všechny požadavky na kontrolu kvality je nutné provést v souladu s místními, státními nebo vládními předpisy nebo požadavky na akreditaci.

**POZNÁMKA:** Kontrolní cíle a rozsahy znovu vyhodnotte po změně čísla šarže činidla.

## Výsledky a očekávané hodnoty

Podrobné informace o výpočtu naleznete v příslušné příručce analyzátoru nebo v protokolu pro konkrétní analyzátor.

## Omezení<sup>23</sup>

Výkon testu CEDIA Cyclosporine PLUS nebyl stanoven s jinými tělesnými tekutinami než s lidskou plnou krví EDTA.

**Kritérium:** Obnovení ±15 ng/ml původní hodnoty při koncentracích <150 ng/ml nebo ±10 % koncentrací původní hodnoty >150 ng/ml.

**Ikterus:** Žádné významné rušení až do indexu I ve výši 60 (přibližná koncentrace nekonjugovaného bilirubinu: 60 mg/dl).

**Lipémie:** Žádné významné rušení triglyceridy až do 1000 mg/dl. Žádné významné rušení cholesterolem až do 300 mg/dl. Vysoké hladiny triglyceridů a cholesterolu mohou vést k nízké kvantifikaci.

**Celková hladina proteinů:** <10 g/dl nemá rušivý vliv. Vysoké hladiny proteinů mohou vést k nízké kvantifikaci.

Revmatoidní faktor: <100 IU/ml nemá rušivý vliv.

**Rozsah hematokritu:** 30,5 % až 53,5 %. Vyšší hladiny hematokritu mohou vést k nízké kvantifikaci. U pacientů, kteří mohou mít akumulaci metabolitů, například u těch, kde je nedostatečná funkce jater, neočekávané vysoké hodnoty léčiv nebo prodlouženou dobu po léčbě lze použít tohoto testu podpořit pomocí metody, která je vysoce specifická pro parentální látku, jako je HPLC.

Vyskyt pacientů, kteří mají protilátky na E. coli β-galaktosidázu, je extrémně nízký. Avšak některé vzorky obsahující takové protilátky mohou vést k uměle vysokým výsledkům, které neodpovídají klinickému profilu. Pokud taková situace nastane, kontaktujte oddělení technické podpory společnosti Thermo Fisher Scientific, které vám poskytne další pomoc.

Stejně jako je tomu u testů využívající myši protilátky, i zde existuje možnost rušení lidskými protimýšními protilátkami (HAMA) ve vzorku, což by způsobilo falešně zvýšené výsledky. Je nutno věnovat pozornost zajištění odběru krve v konzistentních intervalech po podání cyklosporinu.

## Očekávané hodnoty

Pro cyklosporin v plné krvi neexistuje žádný pevný terapeutický rozsah. K různým požadavkům optimálních hladin cyklosporinu v krvi přispívá komplexita klinického stavu, individuální rozdíly v citlivosti na imunosupresivní a nefrotoxicke účinky cyklosporinu, konkomitantní podávání jiných imunosupresiv, typ transplantátu, doba, která uplynula od transplantace, a značné množství jiných faktorů. Individuální hodnoty cyklosporinu nelze používat jako samostatný parametr, na základě kterého se provádějí změny léčebných režimů. Před změnou léčebného režimu je nutné každého pacienta pečlivě klinicky vyšetřit a každý uživatel si musí na základě klinických zkušeností stanovit příslušná rozmezí.<sup>24</sup> Rozmezí se liší v závislosti na použité metodě komerčního testu. K předpovídání hodnot pro jednotlivé pacienty nesmějí být používány převodní faktory. Doporučuje se u každého pacienta konzistentně používat jeden test, jelikož existují proměnlivé vzorce křížové reaktivity s metabolity.

## Specifické funkční charakteristiky<sup>23</sup>

Níže jsou uvedena typická funkční data získaná z analyzátoru Hitachi 911. Výsledky získané ve vaší laboratoři se mohou od těchto dat lišit. Další výkonnostní data pro konkrétní analyzátor naleznete v aplikačním protokolu pro daný analyzátor.

## Přesnost

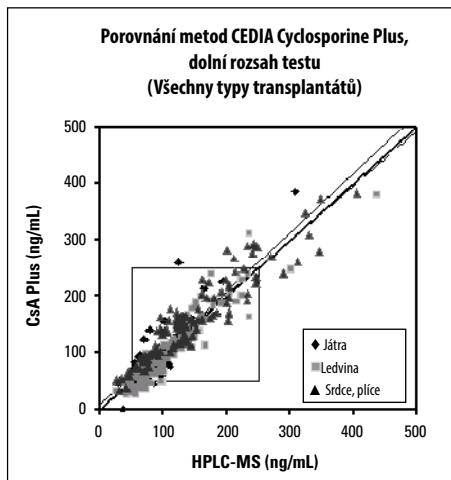
Studie měření přesnosti pomocí balených činidel, nashromážděné plné krve a kontrol plné krve přinesly následující výsledky, uvedené v ng/ml: Analyzátor Hitachi 911 (37 °C) NCCLS, upravený replikační experiment, EPS-T (3 replikáty, denně po dobu 21 dní).

Test dolního rozsahu			Mezi testy		Celkové	
vzorek	Počet	$\bar{x}$	SD	% CV	SD	% CV
CI	63	46,2	3,7	8,0	7,4	16,0
CII	63	199,7	5,9	2,9	9,1	4,6
Soubor pacientů – nízká úroveň	63	54	4,7	8,8	6,6	12,2
Soubor pacientů – vysoká úroveň	63	434,7	6,7	1,6	19,4	4,5

Test horního rozsahu			Mezi testy		Celkové	
vzorek	Počet	$\bar{x}$	SD	% CV	SD	% CV
CIII	63	418	31,7	7,6	40,5	9,6
CIV	63	642	38,0	5,9	47,0	7,3
CV	63	1257	49,9	4,0	63,9	5,1
Soubor pacientů – nízká úroveň	63	472	22,8	4,8	35,1	7,5
Soubor pacientů – vysoká úroveň	63	1695	39,2	2,3	87,3	5,2

#### Porovnání metod testu dolního rozsahu

Porovnání pomocí přípravku Microgenics CEDIA Cyclosporine PLUS (y) s HPLC-MS (x) na čtyřech pracovištích přineslo následující korelace.



#### Test CEDIA Cyclosporine Plus Low Range

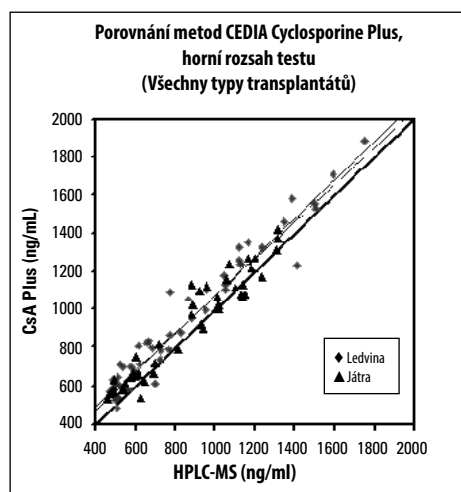
Porovnání pomocí přípravku Microgenics CEDIA Cyclosporine PLUS (y) to FPIA (x), EMIT<sup>®</sup> (x) a HPLC-MS (x) na čtyřech pracovištích přineslo následující korelace.

Typ transplantátu	Osa x	Lineární regrese $S_{y,x}$	Demingův $S_{y,x}$	r	Počet	Rozsah
Vše	HPLC-MS	$0,97x + 8,27$	$1,05x - 2,27$	0,93	311	25–386 ng/ml
Vše	EMIT	$1,05x + 6,16$	$1,09x + 2,11$	0,97	298	33–412 ng/ml
Vše	AxSYM	$1,00x + 2,19$	$1,05x - 5,13$	0,95	296	35–368 ng/ml
Vše	TDx	$0,87x - 18,20$	$0,91x - 25,15$	0,95	298	9–386 ng/ml
Srdce/plíce	HPLC-MS	$0,87x + 32,26$	$0,93x + 24,26$	0,94	109	31–383 ng/ml
Játro	HPLC-MS	$1,10x + 0,9,25$	$1,30x - 18,26$	0,88	80	41–386 ng/ml
Ledvina	HPLC-MS	$1,02x - 9,24$	$1,09x - 17,16$	0,94	122	25–379 ng/ml

Porovnání metod testu dolního rozsahu s populací HPLC-MS zahrnuje: 311 vzorků s věkem mezi 18 a 77. Zastoupeno je 107 akutních, 195 chronických, 109 srdečně-plicních, 80 jaterních a 122 ledvinových vzorků transplantátů odebraných 228 jednotlivcům v minimálních úrovních.

#### Porovnání metod testu horního rozsahu

Porovnání pomocí přípravku Microgenics CEDIA Cyclosporine PLUS (y) s HPLC-MS (x) přineslo následující korelace.



#### Test CEDIA Cyclosporine Plus High Range

Porovnání pomocí přípravku Microgenics CEDIA Cyclosporine PLUS (y) to FPIA (x), EMIT<sup>®</sup> (x) a HPLC-MS (x) na čtyřech pracovištích přineslo následující korelace.

Typ Typ	Osa x	Lineární Regrese $S_{y,x}$	Demingův $S_{y,x}$	r	Počet	Rozsah
Vše	HPLC-MS	$0,97x + 98,81$	$1,01x + 71,57$	0,97	93	486–1882 ng/ml
Vše	EMIT	$1,00x + 12,28$	$1,00x + 11,20$	0,99	343	12–1979 ng/ml
Vše	AxSYM	$1,04x - 2,30$	$1,05x - 4,21$	0,99	344	3–1857 ng/ml
Vše	TDx	$0,96x - 33,36$	$0,97x - 35,26$	0,99	334	15–1932 ng/ml
Játro	HPLC-MS	$0,94x + 99,73$	$0,98x + 70,52$	0,96	46	529–1417 ng/ml
Ledvina	HPLC-MS	$0,99x + 107,82$	$1,02x + 84,58$	0,97	47	486–1882 ng/ml

Porovnání metod testu horního rozsahu s populací HPLC-MS zahrnuje: 93 vzorků s věkem mezi 30 a 72. Zastoupeno je 83 akutních, 8 chronických, 46 jaterních a 47 ledvinových vzorků transplantátů odebraných 21 jednotlivcům do 8 hodin od podání cyklosporinu.

#### Linearita

Za účelem vyhodnocení linearity byly vzorky od souboru pacientů s vysokou úrovní cyklosporinu zředěny vzorky plné krve bez obsahu léčiv pro test dolního rozsahu; pro test horního rozsahu byly k ředění využity vzorky od od souboru pacientů užívajících cyklosporin. Poté bylo stanoveno procento obnovy vydělením testované hodnoty očekávanou hodnotou. Očekávané hodnoty byly generovány ze sklonu a průsečík regrese z testovaných hodnot.

% horní vzorek	Dolní rozsah testu			Horní rozsah testu		
	Očekávaná Hodnota (ng/ml)	Testovaná Hodnota (ng/ml)	% recovery	Očekávaná Hodnota (ng/ml)	Testovaná Hodnota (ng/ml)	% recovery
100,0	433	433	100,0	1930	1930	100,0
90,0	390	386	99,1	1782	1785	100,2
80,0	347	332	95,5	1633	1708	104,6
70,0	304	298	97,9	1485	1573	105,9
60,0	261	263	100,6	1337	1361	101,8
50,0	218	222	101,6	1189	1244	104,7
40,0	176	184	104,6	1040	1028	98,8
30,0	133	129	97	892	906	101,6
20,0	90	89	99,1	744	775	104,2
10,0	47	47	99,7	595	599	100,6
0,0	4	4	100,0	447	447	100,0

#### Recovery

Za účelem vyhodnocení obnovy testu byl do 21 normálních vzorků plné krve přidán cyklosporin. Pro každou sadu 21 vzorků byl aplikován cyklosporin, jak uvádí tabulka. Procento obnovy bylo stanoveno rozdělením průměrné dávky každé sady 21 vzorků s aplikovaným teoretickým množstvím cyklosporinu.

Dolní rozsah testu			Horní rozsah testu		
N	21	21	N	21	21
Cíl, ng/ml	150	300	Cíl, ng/ml	600	1600
x (ng/ml)	141	308	x (ng/ml)	590	1570
% recovery	94	103	% recovery	98	98

#### Specifita

U následujících látek byla testována křížová reaktivita v testu CEDIA Cyclosporine PLUS prostřednictvím aplikace in vitro do vzorků plné krve obsahujících přibližně 200 ng/ml cyklosporinu.

Látka	Naměřená koncentrace (ng/ml)	% křížové reaktivity
AM 1	1000	4,4
AM 9:	1000	20
AM 4n	1000	16
AM 19	1000	0,9
AM 4N9	1000	1,0
AM 1c	1000	1,6

Látka	Test Koncentrace (ng/ml)	Zjištěná dávka (ng/ml)	% křížové reaktivity
Paracetamol	100 000	-0,2	< 0,015
Amikacin sulfát	100 000	0,7	< 0,015
Ampicilin	100 000	0,4	< 0,015
Azathioprin	100 000	-5,2	< 0,015
Karbamazepin	100 000	-2,8	< 0,015
Chloramfenikol	100 000	-1,3	< 0,015
Cimetidin	100 000	1,7	< 0,015
Digitoxin	100 000	-1,2	< 0,015
Digoxin	100 000	-1,4	< 0,015
Dipyridamid	100 000	-4,1	< 0,015
Disopyramid	100 000	-3,3	< 0,015
Erythromycin	100 000	-2,8	< 0,015
FK506	20000	3,8	< 0,075
Furosemid	100 000	-4,2	< 0,015
Gentamicin	100 000	-1,1	< 0,015
Kanamycin	100 000	0,1	< 0,015
Kanamycin sulfát B	100 000	0,7	< 0,015
Ketokonazol	100 000	-0,9	< 0,015
Lidokain	100 000	-1,6	< 0,015
Metylprednisolon	100 000	-0,6	< 0,015
Síran morfinu	100 000	-5	< 0,015
Mykofenolát	50 000	-4,7	< 0,030
N-acetylprokainamid	100 000	-1,3	< 0,015
Penicilin-G (sodná sůl)	100 000	-0,8	< 0,015
Fenobarbital	100 000	-10,1	< 0,015
Fenytoin	100 000	-3,1	< 0,015
Prazosin	100 000	-0,7	< 0,015
Prednizolon	100 000	-2,4	< 0,015
Prednizon	100 000	-0,8	< 0,015
Procainmid HCL	100 000	-2,8	< 0,015
Síran quinidinu	100 000	-1,6	< 0,015
Rapamycin	5000	-4,8	< 0,300
Rifampicin	60 000	-7,3	< 0,025
Salicylát	100 000	-0,7	< 0,015
Spektinomycin	100 000	-0,5	< 0,015
Síran streptomycinu	100 000	1,1	< 0,015
Theofylin	100 000	0,2	< 0,015
Tobramycin	100 000	0,2	< 0,015
Triamteren	100 000	-1,6	< 0,015
Valproát	100 000	-1,3	< 0,015
Vankomycin HCL	100 000	0	< 0,015
Verapamil	100 000	-0,3	< 0,015

#### Citlivost

Minimální detekovatelná koncentrace testu CEDIA Cyclosporine PLUS je 25 ng/ml. Hodnota byla stanovena výpočtem koncentrace cyklosporinu, který by vyvolal odezvu rovnající se dvěma standardních odchylkách kalibrátoru dolního rozsahu. Funkční citlivost, což je nejnižší koncentrace o inter-testu CV o hodnotě 20 % je 40 ng/ml.

#### Referenční materiály

- Borel J.F., Cyclosporine A - present experimental status. *Transplant Proc* 13: 344-348, (1981).
- Schreiber S.L., Chemistry and biology of the immunophilins and their immunosuppressive ligands. *Science* 251: 283-287, (1991).
- Chaudhuri B., Stephan, C. Only in the presence of immunophilins can cyclosporine and FK506 disrupt binding of Calcineurin A to its autoinhibitory domain yet strengthen interaction between Calcineurin A and B subunits. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 215(2): 781-790, (1995).
- Britton S., R. Palacios, Cyclosporine A Usefulness, Risks and Mechanism of Action. *Immunological Review* 65: 5, (1982).
- Keown P.A., G.L. Essery, C.R. Stiller, N.R. Sinclair, R. Mullen, R.A. Ulan, Mechanisms of Immunosuppression by Cyclosporine. *Transplantation Proceedings* 13(1): 386, (1981).
- Sells R.A., *Transplantation Proceedings* 15: 2495, (1983).
- Alberchtsen D., Soedal G., Berg K.J., Bondevik H., Brekke I.B., Fauchald P., Jakobsen A., Opedal B.R. Rugstand, H.E. Thorsby E., et. al., Cyclosporine in Living Related and Cadaveric Renal Transplantation.
- Barton C.H., Vaziri N.D. Cyclosporine nephrotoxicity. *International J of Artificial Organs* 8: 291-296, (1985).
- Myers B.D. et al. Cyclosporine - associated chronic nephrotoxicity. *N Engl J Med* 311: 699-705, (1984).
- Atkinson K., et al., *Transplantation Proc.* 15: 2761, (1983).
- Hows J.M., Chipping P.M., Fairhead S., Smith J., Baughan A., Gordin-Smith E.C., Nephrotoxicity in Bone Marrow Transplant Recipients Treated with Cyclosporine A. *Br. J. Hematol* 54(1): 69-78, (1983).
- Rosano T.G., Freed B.M., Pell M.A., and Lempert N. Cyclosporine metabolites in human blood and renal tissue. *Transplant Proc* 18 (Suppl 5): 35-40, (1986).
- Giachero D., T. Annesley. Cyclosporine: Monitoring the Dosage of a New Immunosuppressant, *Medilab April/May: 20-25, (1985).*
- Kahan B.D., et al., *Transplantation Proc.* 15: 446, (1983).
- National Academy of Clinical Biochemistry/American Association for Clinical Chemistry Task Force on Cyclosporine Monitoring. *Clinical Chemistry* 33(7): 1269-1288, (1987).
- Van Buren D., Wideman C.A., Reid M. et al., The antagonistic effect of rifampin upon cyclosporine bioavailability. *Transplant Proc* 18: 25-34, (1986).
- Freeman D.J., Lanpacis A., Keown P.A., Stiller C.R., Carrather S.G. Evaluation of Cyclosporine-Phenytoin interaction with observations on cyclosporine metabolites. *Br J Clin Pharmacol* 18: 887-893, (1984).
- Oellerich M., Armstrong V.W., Kahan B. et al., Lake Louise consensus conference on cyclosporine monitoring in organ transplantation: Report of the Consensus Panel. *Ther. Drug Monit.* 17(6): 642-654, (1995).
- Morris R.G., Russ G.R., Cervieeli M.J. et al., Comparison of trough, 2-hour, and limited AUC blood sampling for monitoring cyclosporine Neoral<sup>®</sup> at day 7 post-renal transplantation and incidence of rejection in the first month. *Ther. Drug Monit.* 24(4): 479-485, (2002).
- Andrews D.J., and Cramb R. Cyclosporine: revisions in monitoring guidelines and review of current analytic methods. *Ann. Clin. Biochem.* 39: 424-435, (2002).
- Henderson D.R., Friedman S.B., Harris J.D., Manning W.B., Zoccoli M.A. CEDIA, A New Homogeneous Immunoassay System. *Clin Chem*, 32(9): 1637-1641, (1986).
- Potter JM, Sef H. Cyclosporine A: Variation in whole blood levels related to in vitro anticoagulant usage. *Therapeutic Drug Monit.* 8:122-123, (1986).
- Data on file at Microgenics Corporation, a part of Thermo Fisher Scientific.
- Food and Drug Administration. Guidance Criteria for Cyclosporine PMAs. (1992).

#### Rejstřík:

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



Microgenics Corporation  
46500 Kato Road  
Fremont, CA 94538 USA  
Zákaznická a technická  
podpora v USA:  
1-800-232-3342



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



Aktualizace příbalových letáků naleznete na internetové adrese:  
[www.thermoscientific.com/diagnostics](http://www.thermoscientific.com/diagnostics).

#### Ostatní země:

Obratse prosím na místního zástupce společnosti Thermo Fisher Scientific.

CEDIA je registrovaná ochranná známka společnosti Roche Diagnostics.

10007380-19-CS  
2024 07

**Thermo**  
SCIENTIFIC