

IVD Vain In Vitro -diagnostiseen käyttöön

REF 0373852

Tämä Quantitative Microsphere System (QMS) -järjestelmän tuoteseloste on luettava huolellisesti ennen tuotteen käyttöä. Tuoteselosteen ohjeita on noudatettava. Jos tämän tuoteselosteen ohjeita ei noudateta, määrittystulosten luotettavuutta ei voida taata.

Käyttötarkoitus

QMS[®]-everolimuuksimääritys on tarkoitettu everolimuuksin kvantitatiiviseen määrittämiseen ihmisen kokoverestä kliinisen kemian automaattisissa analysointilaitteissa.

QMS-everolimuuksimääritys on tarkoitettu hoidon hallinnan tueksi sellaisille everolimuuksihoidon saaville potilaille, joille on tehty alla olevan taulukon mukainen, maakohtaisesti merkitty elinsiirto. Seuraavassa taulukossa merkintä X tarkoittaa, että lääkkeelle on myönnetty myyntilupa kyseistä siirrettyä varten.

Maa	Siirteen tyyppi			Maa	Siirteen tyyppi		
	Munuainen	Sydän	Maksa		Munuainen	Sydän	Maksa
Argentiina	X	X	X	Libanon	X	X	X
Australia	X	X	X	Liettua	X	X	X
Itävalta	X	X	X	Luxemburg	X	X	X
Bahrain	X	X	X	Malesia	X	X	
Belgia	X	X	X	Malta	X	X	X
Brasilia	X	X	X	Alankomaat	X	X	X
Bulgaria	X	X	X	Uusi-Seelanti	X	X	X
Kanada	X			Norja	X	X	X
Chile	X	X	X	Oman	X	X	X
Kolumbia	X	X		Peru	X	X	
Costa Rica	X	X	X	Filippiinit	X	X	X
Kypros	X	X	X	Puola	X	X	X
Tšekin tasavalta	X	X	X	Portugali	X	X	X
Tanska	X	X	X	Qatar	X	X	
Dominikaaninen tasavalta	X	X		Romania	X	X	X
Ecuador	X	X		Venäjä	X	X	
Egypti	X	X	X	Saudi-Arabia	X	X	X
Viro	X	X	X	Singapore	X	X	X
Suomi	X	X	X	Slovakia	X	X	X
Ranska	X	X	X	Slovenia	X	X	X
Saksa	X	X	X	Etelä-Afrikka	X	X	X
Kreikka	X	X	X	Etelä-Korea	X	X	X
Hongkong	X	X	X	Espanja	X	X	X
Unkari	X	X	X	Ruotsi	X	X	X
Islanti	X	X	X	Sveitsi	X	X	X
Intia	X	X		Taiwan	X	X	X
Italia	X	X	X	Thaimaa	X	X	X
Jordania	X	X		Turkki	X	X	X
Kuwait	X	X		Venezuela	X	X	
Latvia	X	X	X				

Yhteenveto ja testin selitys

Everolimuuksi on luonnontuotteesta (rapamysiini) johdettu makrolidi-immunosuppressantti. Rapamysiiniä tuotetaan tietyistä Streptomyces hygroscopicus-lajeista.¹

Immunosuppressiivisilla hoitomenetelmillä pyritään estämään T-solujen aktivoituminen ja/tai proliferaatio. Everolimuuksi toimii proliferaation estäjänä. Solutasolla everolimuuksi estää kasvutekijän stimuloimaa solujen proliferaatiota yleensä, solun alkuperästä tai proliferaatioon osallistuvasta kasvutekijästä huolimatta. Esto on peruutettavissa, koska everolimuuksi ei ole sytotoksinen yhdiste. Everolimuuksi estää T-solun vasteen kasvutekijöihin pysäyttämällä aktivoituneiden T-solujen kloonautumisen estämällä etenemisen vaiheesta G1 vaiheeseen S.³ Kalsineuriinin estäjät, syklosporiini (CsA) ja takrolimuusi, estävät T-solujen aktivoitumisen estämällä siirtymisen vaiheesta G0 vaiheeseen G1. Everolimuuksin ja kalsineuriinin estäjien, kuten syklosporiinin, erilaiset toimintatavat tarjoavat riittävän perusteen farmakodynaamiselle synergialle.¹⁻³

Veren everolimuuksipitoisuuksien tarkkailua suositellaan apukeinoksi potilaan hoidon hallinnassa everolimuuksin kliinisessä käytössä.^{4,5} Suositeltu kasvalusta on kokoveri, koska hoitopitoisuuksilla yhdiste jakautuu etupäässä erytrosyyteiksi. Everolimuuksin pitoisuutta veressä on mitattu käyttämällä massaspektrometriin yhdistettyä nestekromatografiaa.⁶⁻⁸

Menetelmän periaatteet

QMS-everolimuuksimääritys on homogeeninen hiukkasilla tehostettu turbidimetrisen immunomääritys. Määritys perustuu näytteessä olevan lääkkeen ja mikrohiukkasen päällysteenä olevan lääkkeen kilpailuun everolimuuksin vasta-ainereagenssin vasta-aineita sitovista kohdista. Everolimuuksilla päällystetty mikrohiukkasreagenssi agglutinoituu nopeasti anti-everolimuuksin vasta-ainereagenssin läsnä ollessa ja kun näytteessä ei ole toista kilpailevaa lääketta. Absorboitumisnopeuden muutos mitataan fotometrisesti. Kun everolimuuksia sisältävä näyte lisätään, agglutinaatioreaktio estyy osittain ja absorboitumisnopeus hidastuu. Pitoisuuden mukaan määrättyvä perinteinen agglutinaation estökäyrä saavutetaan, kun agglutinaationopeus on suurimmillaan ja everolimuuksipitoisuus pienimmillään tai kun agglutinaationopeus on pienimmillään ja everolimuuksipitoisuus suurimmillaan.

Reagenssit

QMS-everolimuuksi toimitetaan nestemäisenä ja käyttövalmiina kolmen reagenssin pakkauksessa, jonka sisältö on seuraava:

REF	0373852
Reagenssi 1	1 x 22 mL
Reagenssi 2	1 x 8 mL
PRE Saostusreagenssi	1 x 8 mL

Tarvitavat materiaalit, jotka eivät sisälly toimitukseen

REF	Pakkauksen kuvaus
0373860	QMS-everolimuuksikalibraattorit CAL A-F: 1 x 3,0 mL
0373878	QMS-everolimuuksikontrollitasot 1-3: 1 x 3,0 mL
	Metanoli (HPLC-laatu)

Reaktiiviset ainesosat

INGRED	Ainesosa	Pitoisuus
Reagenssi 1	IgM-immunoseerumit (vuohi)	≤3,5%
	Ihmisen seerumin albumiini (HSA)	≤1,0%
	Anti-everolimuuksin polyklonaalinen vasta-aine (jänis)	<1,0%
	Natriumatsidi	≤0,09%
Reagenssi 2	Everolimuuksilla päällystetyt mikrohiukkaset	<0,6%
	Natriumatsidi	≤0,09%
PRE	Kuparisulfaatti (II)	≤6,4%
	Natriumatsidi	≤0,09%

Reagenssin käsitteleminen ja säilyttäminen

- Reagenssi 1, Reagenssi 2 ja **PRE** käyttövalmis
- Estä ennen käyttöä kuplien muodostuminen kääntämällä reagenssia useita kertoja ylösalaisin.
- Poista mahdolliset ilmakuplat reagenssikasetista uudella asetinpuikolla. Vaihtoehtoisesti voit antaa reagenssin olla paikoillaan oikeassa säilytyslämpötilassa, jotta kuplat hajoavat. Älä käytä kuplien poistamiseen siirtopipettiä, jotta määrä pienensä mahdollisimman vähän.
- Kun joko Reagenssi 1- tai Reagenssi 2-reagenssikasetti tyhjenee, vaihda kummatkin kasetit ja varmista kalibrointi vähintään kahdella kontrollitasolla laboratorioitsi laadunvalvontamääräysten mukaisesti. Jos kontrollin tulokset eivät ole hyväksyttävien rajojen sisäpuolella, kalibrointi on ehkä tehtävä uudelleen.
- Katso analysointikohtaisia määrittysjärjestelmän parametritiedoista reagenssin stabiilustiedot ja järjestelmäkohtaiset tiedot.
- Jos materiaalia roiskuu, tee puhdistus ja materiaalin poisto laboratorioitsi vakiokäytäntöjen sekä paikallisten ja kansallisten säädösten mukaisesti.
- Jos pakkaus on saapuaan vaurioitunut, ota yhteyttä teknisen tuen edustajaasi (katso tämän pakkausselosteen takasivu).

⚠️ HUOMIO: Reagenssikuplat voivat häiritä kasetin reagenssimäärän tunnistusta. Tämä voi aiheuttaa sen, ettei järjestelmä ime reagenssia riittävästi, mikä taas vaikuttaa tuloksiin.

^{2°C} ^{-8°C} Avaamattomat reagenssit ovat stabiileja pakkauksessa mainittuun viimeiseen käyttöpäivään asti, kun niitä säilytetään 2-8 °C:n lämpötilassa. **Reagensseja ei saa jäädyttää tai altistaa yli 32 °C:n lämpötiloille.**

☀️ Valo voi vaikuttaa Reagenssi 2-stabiileettiin. Säilytä reagensseja valolta suojattuna.

⚠️ Varoitukset ja varoimet

In Vitro -diagnostiseen käyttöön. Eri eristä peräisin olevia materiaaleja ei saa sekoittaa keskenään. Älä käytä vajaaksi jätettyjä näytteitä. Antikoagulanttien määrän kasvu voi aiheuttaa virheellisiä tuloksia.

☠️ HUOMIO: Tämä tuote sisältää ihmisperäisiä ja/tai mahdollisesti tartuntavaarallisia komponentteja. Ihmisverestä peräisin olevat komponentit on testattu FDA:n hyväksymien menetelmien, ja niiden on havaittu olevan reagoimattomia HBsAg:n, anti-HIV 1/2:n ja anti-HCV:n osalta. Mikään tunnettu testimenetelmä ei kuitenkaan voi tarjota absoluuttista varmuutta siitä, että ihmisperäisistä materiaaleista tai aktivoitumattomista mikro-organismeista valmistetut tuotteet eivät levitä infektioita. Tästä syystä on suositeltavaa, että kaikkea ihmisperäistä materiaalia pidetään mahdollisesti tartuntavaarallisenä ja käsitellään asianmukaisin bioturvallisin menetelmin.

VAARA: QMS-everolimuusi Reagenssi 1 sisältää $\leq 3,5\%$ IgM-immunoseerumia (vuohi) ja $\leq 1,0\%$ kanin polyklonaalista vasta-ainetta.

H317 - Voi aiheuttaa allergisen ihoreaktion.

H334 - Voi aiheuttaa allergisia tai astmaattisia oireita tai hengitysvaikeuksia sisäinhengitettynä.

Vältä sumun tai höyryn hengittämistä. Saastuneita työvaatteita ei saa viedä työpaikalta. Käytä suojakäsineitä/silmien suojausta/kasvosuojainta. Käytä hengityksensuojainta, jos ilmanvaihto on riittämätön. JOS KEMIKAALIA JOUTUU IHOLLE: Pese varovasti runsaalla vedellä ja saippualla. JOS KEMIKAALIA ON HENGITETTY: Jos hengitysvaikeuksia, siirrä henkilö raittiseen ilmaan ja pidä lepoasennossa, jossa on helppo hengittää. Jos ilmenee ihoärsytystä tai ihottumaa: Hakeudu lääkäriin. Jos ilmenee hengitysoireita: Ota yhteys MYRKYTYSTIETOKESKUKSEEN tai lääkäriin. Pese saastunut vaatetus ennen uudelleenkäyttöä. Hävitä sisältö/pakkaus paikallisten/alueellisten/kansallisten/kansainvälisten määräysten mukaisesti.

VAROITUS. QMS-everolimuusi **REF** sisältää $\leq 6,4\%$ kuparisulfaattia (II) ja $\leq 0,09\%$ natriumatsidia. H400 – Erittäin myrkyllistä vesieläimille.

H410 – Erittäin myrkyllistä vesieläimille, pitkäaikaisia haittavaikutuksia.

Vältettävä päästämistä ympäristöön. Valumat on kerättävä. Hävitä sisältö/pakkaus paikallisten/alueellisten/kansallisten/kansainvälisten määräysten mukaisesti.

Määrityskomponenteissa käytetyt reagenssit sisältävät $\leq 0,09\%$ natriumatsidia. Iho- ja limakalvokosketusta on vältettävä. Katso käyttöturvallisuustiedotteesta lisävarotoimiin, käsittelyohjeisiin ja tapaturmaisen altistuksen hoitoon liittyvää tietoa.

Näytteen kerääminen ja käsittely

Seuraavia putkia voidaan käyttää näytteen ottamiseen QMS-everolimuusimääritystä varten:

	Lasi	Muovi
Kokoveri	EDTA (K ₃)	EDTA (K ₂)

Muunlaisia putkia ei ole hyväksytty käytettäväksi näytteenottamiseen QMS-everolimuusimääritystä varten. Noudata kaikkien näyteputkien valmistajien antamia käsittelyohjeita.

Vajaaksi jätettyjen näytteiden käyttäminen voi lisätä virheellisten tulosten määrää. Näytteitä voi säilyttää enintään kolme päivää $2-8\text{ }^{\circ}\text{C}$:n lämpötilassa. Jos testaaminen viivästyy yli kolme päivää, näytteitä voi säilyttää jäädytettynä ($-20 \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$) enintään 28 päivää ennen testaamista. Valo voi vaikuttaa näytteen stabiiliuteen. Näytteet on säilytettävä valolta suojattuina. QMS-everolimuusimäärityksen näytteet on otettava juuri ennen annosta (jäännöstäso), jotta varmistetaan, että määrätty annos on riittävä. Jäännöspitoisuus indikoi parhaiten everolimuusin hoitotasoa.²

Menetelmä

Näytteiden, kalibraattorien ja kontrollien uuttomenetelmä

Uutteet on käsiteltävä välittömästi uuttamisen jälkeen.

1. Valmistele mikrosentrifugiputket näytteiden, kalibraattorien ja kontrollien uuttamista varten.
2. Kalibraattorit, kontrollit ja näytteet on sulatettava kokonaan ja tuotava huoneämpötilaan ennen uuttamista. Sekoita näytteet, kalibraattorit ja kontrollit huolellisesti kääntämällä niitä ylösalaisin.
3. Pipetoi jokaisesta kalibraattorista, kontrollista tai näytteestä tarkalleen 300 μl asianmukaiseen mikrosentrifugiputkeen määritystä varten.
4. Annostele tarkalleen 350 μl metanolia jokaiseen mikrosentrifugiputkeen.
5. Pipetoi tarkalleen 50 μl QMS-everolimuusin saostusreagenssia jokaiseen mikrosentrifugiputkeen.
6. Sulje jokainen mikrosentrifugiputki välittömästi höyrystymisen välttämiseksi ja sekoita voimakkaasti tai vorteksoi täydellä nopeudella vähintään 35 sekuntia. Huomautus: putki on ehkä käännettävä ylösalaisin ja sitä on sekoitettava uudelleen, jotta materiaalit sekoittuvat kunnolla. Sekoittamisen jälkeen näytteen väri muuttuu punaisesta ruskeaksi.
7. Aseta putket mikrosentrifugiin ja sentrifugoi vähintään 8 minuuttia nopeudella 13 400 x g.
8. Sentrifugoinnin jälkeen dekantoi supernatanti asianmukaisiin näytekuppeihin. Vältä siirtämistä hiukkasia ja kuplia. Aseta kupit instrumenttiin.
9. Aloita analysaattorin kalibrointi tai määritysprosessi välittömästi, jotta näyte haihtuu mahdollisimman vähän.
10. Hävitä uutteet analysoinnin jälkeen. Näytteiden uudelleentestaukseen tarvitaan tuoret uutteet.

Viivakoodin käyttö

Reagenssien etiketeissä on viivakoodit, jotka useimmat analysaattorit ohittavat, jos ne eivät tunnista viivakodeja. Jos analysaattori antaa virhekköiden, peitä viivakoodi läpinäkymättömällä teipillä. Ota tarvittaessa yhteys tekniseen tukeen.

Määritysmenetelmä

Määritys tehdään 700 nm:n aallonpituudella. Katso yksityiskohtaiset ohjeet määrityksen tekemisestä ja kalibroimisesta instrumentin omista käyttöohjeista.

Näytteen laimennusmenetelmä

QMS-everolimuusi CAL A (0,0 ng/mL) -kalibraattorilla voit laimentaa näytteitä manuaalisesti varsinaisen määrityksen ulkopuolella.

Manuaalinen laimennusmenetelmä

Sellaiset potilasnäytteet, joiden raportoitu everolimuusipitoisuus on yli 20 ng/mL, voi laimentaa manuaalisesti tekemällä näytteestä 1:1-laimennuksen QMS-everolimuusi CAL A (0,0 ng/mL) -kalibraattorilla ennen näytteen uuttamista. Laimennus on tehtävä niin, että laimennettu testitulos on korkeampi kuin määrityksen herkkyys 1,5 ng/mL. Raportoitu pitoisuus on kerrottava manuaalisen laimennuksen kertoimella, jotta saadaan selville näytteen lopullinen pitoisuus.

näytteen lopullinen pitoisuus = raportoitu pitoisuus x manuaalisen laimennuksen kerroin

$$\text{manuaalisen laimennuksen kerroin} = \frac{(\text{näytteen tilavuus} + \text{CAL A:n tilavuus})}{\text{näytteen tilavuus}}$$

Kalibroiminen

QMS-everolimuusimääritys on kalibroitava täydellisellä kalibrointimenetelmällä (6-pisteinen). Suorita täydellinen kalibrointi testaamalla QMS-everolimuusikalibraattorit A,B,C,D,E ja F kahtena kappaleena. Jokainen uusi erännumero on kalibroitava erikseen. Varmista kalibrointikäyrä vähintään kahdella kontrollitasolla laboratoriosi laadunvalvontamääräysten mukaisesti. Jos kontrollin tulokset eivät ole hyväksytytjen rajojen sisäpuolella, korjaa tilanne.

Huomautus: Everolimuusi CAL A on tämän määrittelyn nollakalibrointi.

Laadunvalvonta

Tarkista muut laadunvalvontavaatimukset ja mahdolliset korjaustoimet tarpeen mukaan laboratoriosi toimintaohjeista ja/tai laadunvarmistussuunnitelmasta. Kaikki laadunvalvonnan edellyttämät toimet on tehtävä paikallisten, alueellisten ja/tai valtionhallinnon määräysten tai hyväksyntävaatimusten mukaisesti. Kunkin laboratorion on määriteltävä omat valvontarajoituksensa ja kalibrointiaikataulunsa.

QMS-everolimuusimäärityksen suositellut valvontavaatimukset:

- Vähintään kaksi lääketieteellistä päätösalueita laajentavaa kontrollitasoa on tehtävä tarvittavan usein uuttoerien valvontaa varten.
- Jos tiheämpi valvonta on tarpeen, noudata laboratoriossasi määritettyjä laadunvalvontamenetelmiä.
- Jos laadunvalvontatestien tulokset eivät ole laboratoriossasi määritettyjen sallittujen arvojen sisäpuolella, potilaan arvot voivat olla kyseenalaisia ja tilanne on korjattava.

Tulokset

QMS-everolimuusimäärityksen tulosten mittayksikkö on ng/mL.

Kuten kaikissa analyttisissä määrityksissä, everolimuusiarvoa on käytettävä yhdessä muiden kliinisten arvioinneista ja muista diagnostisista menetelmistä saatujen tietojen kanssa.

Tulosten virhekoodit

Joissakin tuloksissa voi olla tulosten virhekoodoja. Katso virhekoodien kuvaukset instrumentin omasta käyttöoppaasta.

Toimenpiteiden rajoitukset

QMS-everolimuusimääritys on suunniteltu antamaan tarkkoja arvoja vain kliinisten potilaiden näytteistä, ei keinotekoisesti sekoitetuista näytteistä.

QMS-everolimuusimäärityksen kanssa saa käyttää vain QMS-everolimuusikalibraattoreita ja -kontrolleja. Everolimuusin tarkkaa kvantitatiivista määritystä ei voi tehdä, jos QMS-everolimuusimäärityksen kalibroinnissa ei käytetä QMS-everolimuusikalibraattorisarjaa **REF** (0373860).

Määritystä ei saa käyttää sellaisten potilaiden kohdalla, joille on äskettäin annettu sirolimuusia (ennen kuin sirolimuusin lähtöaine ja metaboliitit ovat täysin poistuneet), koska määritys ristireagoi sirolimuusin ja sen metaboliittien kanssa.

Häiritseviä heterofiilisiä vasta-aineita voi ilmetä harvoin yleisväestössä. Harvoissa tapauksissa potilasnäytteissä voi olla heterofiilisiä vasta-aineita. Nämä vasta-aineet voivat aiheuttaa mikrohiukkasreagenssin autoagglutinaation. Tämä taas voi tuottaa virheellisen alhaisia tuloksia, jotka jäävät huomaamatta.

Diagnostisissa tarkoituksissa testin löydöksiä on aina arvioitava yhdessä potilaan potilaskertomuksen, kliinisten tutkimusten ja muiden löydösten kanssa.

Katso lisätietoja tämän pakkausselosteen kohdista Näytteen kerääminen ja käsittely ja Erityiset suorituskykyominaisuudet.

Odoterat

Everolimuusin yleinen terapeuttinen vaihteluväli kokoveressä on 3–8 ng/mL. Kliinisen tilan monimutkaisuus, yksilölliset erot herkkyudessa everolimuusin immunosuppressiivisille ja nefrotoksisille vaikutuksille, muiden immunosuppressanttien antaminen samanaikaisesti, siirteen tyyppi, siirteen asettamisesta kulunut aika sekä monet muut tekijät vaikuttavat everolimuusin optimaalisten veripitoisuuksien erilaisiin vaatimuksiin. Tästä syystä yksittäisiä everolimuusin arvoja ei voi käyttää ainoana indikaattorina hoitosuunnitelman muutosten tekemisessä, ja jokainen potilas on arvioitava perusteellisesti kliinisesti ennen hoitosuunnitelman muuttamista. Jokaisen käyttäjän on määritettävä rajat kliinisen kokemuksen mukaan. Terapeuttiset vaihteluvälit vaihtelevat käytetyn menetelmän mukaan, ja siksi ne on määritettävä erikseen jokaista menetelmää varten. Erilaisilla menetelmillä saatuja arvoja ei voida vaihdella keskenään menetelmien välisten erojen ja metaboliittien ristireagoimisen vuoksi eikä tällä perusteella voida myöskään käyttää korjauskertoimia. Tästä syystä yhdelle potilaalle on suositeltavaa käyttää yhtä määritystä yhtenäisesti. Optimaalisen annoksen säädön on perustuttava useampaan kuin yhteen jäännösnäytteeseen.

Erityiset suorituskykyominaisuudet

Kaupallisesti saatavana olevalla kliinisen kemian automaattisella analysaattorilla, joka käyttää turbidimetristä kvantitatiivista analyysiä, saadut edustavat suorituskykytulokset on esitetty seuraavassa.

Vastuuvapauslauseke: Kaikkia elinsiirtopopulaatioita ei ole validoitu kaikilla lakisäateisillä alueilla. Katso maakohtaiset käyttökohteet Käyttötarkoitus-osion taulukosta.

Herkkyys

QMS-everolimuusimäärityksen kvantitointiraja (LOQ) määritetään alhaisimmassa pitoisuudessa, jossa havaitaan hyväksyttävä määrittysten välinen tarkkuus ja talteenotto (usein $\leq 20\%$ CV $\pm 15\%$:n talteenotolla). LOQ-arvoksi määritettiin 1,3 ng/mL.

Määrittysväli

Määrittysväli on 1,5–20 ng/mL.

Tarkkuus

Lineaarisuustutkimukset tehtiin laimentamalla korkeapitoista potilaan näytettä määrittysvälin eri pitoisuuksiin. Laimennukset tehtiin kokoveren hemolysaatilla. Tiettyjen laimennusten lineaarisuus katsottiin hyväksyttäväksi, jos talteenoton prosenttiosuus oli 100 ± 10 .

Lineaarisuus

Teoreettinen pitoisuus (ng/mL)	12 toiston keskiarvo	% CV	Talteenotto-%
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

Vertailumenetelmä

Korrelaatiotutkimus tehtiin 150 munuaissiirpotilaan näytettä käyttämällä. QMS-everolimuusimäärityksen tuloksia verrattiin LC/MS-menetelmän tuloksiin. Passing-Bablok-regressioanalyysin tulokset tämän tutkimuksen osalta on esitetty seuraavassa.

Kulmakerroin	1,11
Y-leikkauspiste	-0,005
Korrelaatiokerroin (R)	0,96
Näytteiden määrä	150

Toinen korrelaatiotutkimus tehtiin 41 sydänsiirpotilaan näytettä käyttämällä. QMS-everolimuusimäärityksen tuloksia verrattiin LC/MS-menetelmän tuloksiin. Passing-Bablok-regressioanalyysin tulokset on esitetty seuraavassa.

Kulmakerroin	1,00
Y-leikkauspiste	-0,15
Korrelaatiokerroin (R)	0,96
Näytteiden määrä	41

Kolmas korrelaatiotutkimus tehtiin 111 maksasiirpotilaan näytettä käyttämällä. QMS-everolimuusimäärityksen tuloksia verrattiin LC/MS-menetelmän tuloksiin. Passing-Bablok-regressioanalyysin tulokset on esitetty seuraavassa.

Kulmakerroin	0,98
Y-leikkauspiste	-0,06
Korrelaatiokerroin (R)	0,93
Näytteiden määrä	111

Toistettavuus

Toistettavuus määritettiin NCCLS-menetelmässä EP5-A2 kuvatulla tavalla.¹⁰

Tutkimuksessa käytettiin kolmitasoista ihmisveripohjaista kontrollia, joka sisälsi everolimuusia, ja kolmitasoista potilasnäytepoolia. Kukin taso määritettiin kahtena kappaleena kahdesti päivässä 20 päivän ajan. Päivän aikana tehtyjen sarjojen välissä oli aina vähintään kaksi tuntia. Keskiarvot, päivän aikana, sarjan sisällä ja kokonais-SD ja -CV (%) laskettiin. Edustavat tulokset on esitetty seuraavassa.

Kontrolli	N	Keskiarvo (ng/mL)	Sarjan sisällä		Päivän aikana		Kokonaisarvo	
			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
Potilaspoolit								
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

Häiritsevät aineet

Spesifisyys

Häiriötutkimukset tehtiin käyttämällä NCCLS-menetelmää EP7-A ohjeena.^{11,12} Ristireagointi testattiin saatavilla olevien everolimuusin tärkeimpien metaboliittien osalta. Myös muut säännöllisesti everolimuusin ja endogeenisten aineiden kanssa annettavat lääkitykset testattiin QMS-everolimuusimääritystä käyttämällä, jotta saatiin selville, vaikuttavatko nämä yhdisteet everolimuusipitoisuuksien kvantitointiin.

Metaboliitit

Tutkimuksien avulla voitiin tutkia QMS-everolimuusiantiseerumin ristireagointia everolimuusin tärkeimpien metaboliittien osalta. Testatut yhdisteet lisättiin kahtena pitoisuutena ihmisveren hemolysaattiin, joka sisälsi 5 ng/mL everolimuusilääkettä, ja testattiin QMS-everolimuusimääritystä käyttämällä. Ristireagoinnin prosenttiosuus laskettiin. Tulokset on esitetty seuraavassa:

Testattu yhdiste	Testattu pitoisuus (ng/mL)	Talteenotettu pitoisuus (ng/mL)	%, ristireagointi
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	EH
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

EH = ei havaittu

Lisäksi tutkittiin QMS-everolimuusiantiseerumin ristireagointia sirolimuusin ja sen tärkeimpien metaboliittien kanssa. Testatut yhdisteet lisättiin ihmisveren hemolysaattiin, joka sisälsi 5,5 ng/mL everolimuusilääkettä, ja testattiin QMS-everolimuusimääritystä käyttämällä. Ristireagoinnin prosenttiosuus laskettiin. Tulokset on esitetty seuraavassa.

Testattu yhdiste	Testattu pitoisuus (ng/mL)	Talteenottopitoisuus (ng/mL)	%, ristireagointi
Sirolimuusi	10	9,94	46
Trihydroksisirolimuusi, 7,41-O-didesmetyylisirolimuusi	90	9,34	4
41-O-desmetyylihydroksisirolimuusi	90	8,55	3
41-O-desmetyylihydroksisirolimuusi, 7-O-desmetyylisirolimuusi	90	7,29	2
11-hydroksisirolimuusi	90	16,43	12
11-hydroksisirolimuusin isomeeri	90	11,00	6
Hydroksisirolimuusi	90	6,96	2
N-oksidirolimuusi	90	12,10	7
Hydroksyylirolimuusin tai N-oksidirolimuusin isomeeri	90	6,71	1
41-O-desmetyylisirolimuusi, 32-O-desmetyylisirolimuusi	30	18,32	45

Endogeeniset aineet

Kun seuraavia yhdisteitä testattiin QMS-everolimuusimäärityksellä mainituissa pitoisuuksissa, niiden virhe everolimuusin havaitsemisessa oli alle 10 %. Tulokset on esitetty seuraavassa.

Häiritsevät aineet	Häiritsevä pitoisuus	N	Everolimuusi (ng/mL)	Talteenotto-%
Bilirubiini	60 mg/dL	10	4,45	95,86
Kolesteroli	347 mg/dL	3	4,22	101,10
Kreatiiniini	5 mg/dL	3	5,40	99,60
Gammaglobuliini	12 g/dL	3	4,06	92,86
HAMA, tyyppi 1*	Normaali ihmistaso	3	4,22	102,92
HAMA, tyyppi 2*	Normaali ihmistaso	3	4,22	95,02
Hematokriitti	60%	10	4,18	101,89
Reumatekijä	1350 IU	3	4,22	101,42
Kokonaisproteiini	12 g/dL	3	4,06	105,17
Triglyseridi	1 500 mg/dL	3	4,22	100,60
Virtsahappo	40 mg/dL	3	4,22	99,53

*HAMA = ihmisen anti-hiiri vasta-aineet

Lääkkeen ristireagointi

Ristireagointia testattiin lääkkeillä, joita annetaan säännöllisesti everolimuusin kanssa. Ristireagoivat reaktantit analysoitiin everolimuusiin sekoitetussa hemolysaatissa, jonka pitoisuus oli 5–6 ng/mL. Seuraavat yhdisteet testattiin.

Yhdiste	Testattu pitoisuus µg/mL	%, ristireagointi
Asetaminofeeni	200	EH
N-asetyyliiprokainamidi	120	EH
Asikloviiri	1 000	0,0
Salbutamoli	0,18	EH
Allopurinoli	60	EH
Amikasiini	150	0,0
Amfoterisiini B	100	0,0
Askorbiinihappo	30	EH
Atenololi	40	EH
Atsatiopriini	10	EH
Bactrim (5:1 sulfametoksatsoli: trimetopriimi)	525-sulfametoksatsoli 45-trimetopriimi	0,0
Kofeiini	100	EH
Kaptopriili	50	0,0
Karbamatsepiini	120	0,0
Kefaklori	230	EH
Kloramfenikoli	250	EH
Simetidiini	100	EH
Siprofloksasiini	250	0,0
Syklosporiini A	1	EH
Digoksiini	0,01	-2,0
Disopyramidi	30	0,0
Erytromysiini	200	0,0
Etanoli	3 500	EH
Flukonatsoli	75	0,0
Fluorosytosiini	300	0,0
Foolihappo	0,01	EH
Furosemiidi	100	EH
Gansikloviiri	1 000	EH
Gemfibrotsiili	75	EH
Gentamysiini	20	EH
Glipitsidi	60	EH

Taulukko jatkuu

Yhdiste	Testattu pitoisuus µg/mL	%, ristireagointi
Glyburidi	40	EH
Hepariini	16	0,0
Hydralatsiini	32	EH
Hydroklorotiatsidi	40	EH
Ibuprofeeni	400	EH
Insuliini	0,0167	1,0
Intralipid	15 000	EH
Isoniatsidi	70	EH
Isoproterenolihydrokloridi	0,06	EH
Itrakonatsoli	17	EH
Kanamysiini A	100	EH
Kanamysiini B	100	EH
Ketokonatsoli	10	EH
Labetaloli	200	EH
Lidokaiini	100	EH
Litium	22,2	EH
Lovastatiini	4	0,0
Metformiinihydrokloridi	5 100	EH
Metisilliini	240	EH
Metotreksaatti	910	EH
Metoklopramidi	4	EH
Misoprostoli	0,015	EH
Morfiinisulfaatti	6	EH
Mykofenolihappo	250	EH
Nadololi	333	EH
Naprokseeni	1 000	0,0
Niasiini	800	EH
Nifedipiini	120	0,0
Omepratsoli	14	EH
Pantopratsolinatrium	15	0,0
Penisilliini G	100	0,0
Fenobarbitaali	150	EH
Fenytoiini	100	0,0
Piperasilliini	8	EH
Pratsosiini	25	EH
Prednisoni	12	EH
Prednisoloni	12	EH
Primidoni	100	0,0
Prokainamidi	25	EH
Propanololi	0,5	EH
Kinidiini	100	EH
Ranitiidiini	200	EH
Rifampiini	50	0,0
Salisyylihappo	500	EH
Sotrastauriini	40	0,0
Spektinomysiini	100	EH
Sulfametoksatsoli	400	0,0
Takrolimuusi	0,04	1,0
Teofylliini	250	EH
Tobramysiini	20	EH

Taulukko jatkuu

Yhdiste	Testattu pitoisuus µg/mL	%, ristireagointi
Triamtereeni	600	0,0
Trimetopriimi	20	EH
Valgansikloviiri HCl	36	0,0
Valproiinihappo	1 000	0,0
Vankomysiini	630	EH
Verapamiili	10	EH

EH = ei havaittavissa. Ristireagoisuus katsotaan ei havaittavissa olevaksi, jos lisätyn näytteen ja kontrollin välinen ero on alle kontrollianalyysien keskihajonnan.

Lähdeviitteet

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.

Sanasto:

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



Microgenics Corporation
46500 Kato Road
Fremont, CA 94538 USA
Yhdysvaltain asiakastuki
ja tekninen tuki:
1-800-232-3342



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



Tuoteselosteen päivitykset ovat osoitteessa
www.thermofisher.com/diagnostics

Muut maat:

Ota yhteyttä paikalliseen Thermo Fisher Scientificin edustajaan.

© 2019 Thermo Fisher Scientific Inc. Kaikki oikeudet pidätetään.

Certican® on Novartis®-yhtiön rekisteröity tavaramerkki. Kaikki muut tavaramerkit ovat Thermo Fisher Scientificin ja sen tytäryhtiöiden omaisuutta.

0160060-3-FI
2024 01

thermo
scientific