






# MyCare™ Oncology Busulfan Assay Kit



Saladax Biomedical, Inc.  
116 Research Dr.  
Bethlehem, PA 18015 USA



Kundtjänst  
Telefon: +1 (610) 419-6731  
Fax: +1 (484) 547-0590  
E-post: Techsupport@saladax.com  
MyCareTests.com

<b>IVD</b>	<i>in vitro</i> -diagnostisk produkt	<b>LOT</b>	Batchkod
	Se bruksanvisningen		Tillverkare
	Temperaturbegränsning		Utgångsdatum
<b>REF</b>	Katalognummer	<b>EC</b> <b>REP</b>	Auktoriserad EU-representant
<b>R1</b>	Reagens 1	<b>R2</b>	Reagens 2
 (N) x	Vänd försiktigt på reagenserna (R1 och R2) N gånger före användning		

## Indikationer för användning

MyCare Oncology Busulfan Assay Kit är avsett för kvantitativ mätning *in vitro* av busulfan i humant hepariniserat plasma med automatiserade analysinstrument för klinisk kemi. Mätningar som erhålls kan användas för att underlätta hanteringen av individer som ordinerats intravenöst busulfan.

## Sammanfattning och beskrivning av testet

Busulfan (1,4-butandioldimetansulfonat; Busulfex®) är ett bifunktionellt alkylterande medel indicerat för användning i kombination med cyklofosamid (CY) som en konditioneringsregim före allogen hematopoetisk progenitorcellstransplantation (HPCT) för kronisk myeloisk leukemi (CML).<sup>1</sup> Busulfan används också för myeloablation före hematopoetisk stamcellstransplantation vid andra maligna sjukdomar såsom akut myeloisk leukemi, myelodysplastiska syndrom, akut lymfatisk leukemi och icke-maligna sjukdomar som metabola syndrom, hemoglobinopati och immunbrist, bland annat.<sup>2</sup>

Vid myeloablation före transplantation administreras busulfan ofta som en tvåtimmarsinfusion var sjätte timme under fyra dagar, totalt 16 doser. Terapeutisk läkemedelsmonitorering för dosjustering av busulfan rekommenderas i Busulfex bipacksedel för den första behandlingscykeln.<sup>1</sup> Det terapeutiska målet är arean under kurvan (AUC) på 56 – 86 mgxh/l (900–1 350 µM min) för pediatrika patienter.<sup>1</sup> För att beräkna AUC tas blodprover vid slutet av infusionen, fyra timmar efter infusionens start och före nästa dos (dalvärde). Terapeutisk läkemedelsmonitorering (TDM) av busulfan bör övervägas för att minimera sinusoidalt obstruktionssyndrom, sänka frekvensen av transplantatavstötning och minska återfallsfrekvensen.<sup>3</sup>

MyCare Oncology Busulfan Assay Kit (US Patent No. 7,893,220) är en homogen agglutinationsimmunanalys av nanopartiklar med två reagens, som används för detektion av busulfan i humanplasma. Den baseras på principen att mäta förändringar av spritt ljus eller absorbans när nanopartiklar aggregerar. Denna agglutination mäts vid våglängder mellan 400 och 650 nm med hjälp av automatiserade klinisk-kemiska analysinstrument. Flervärdiga läkemedelskonjugat fungerar som bindningspartner till antikroppar som är selektiva för busulfan, som är kovalent bundna till nanopartiklarnas yta. I frånvaro av fritt busulfan skapar denna reaktion stora aggregat, vilket resulterar i en lösning som sprider infallande ljus och leder till en ökning av lösningens observerade absorption. När ett prov innehållande busulfan introduceras, hämmas delvis agglutinationsreaktionen. Antikropp som är bunden till provläkemedel är inte längre tillgängligt för att främja nanopartikelaggregation, vilket resulterar i mindre spridning av infallande ljus och lägre observerad absorption av lösningen. Således erhålls en klassisk inhibitionskurva med hänsyn till busulfankoncentration, där den högsta absorptionen sker vid låga nivåer av läkemedel och den lägsta absorptionen sker vid höga nivåer av läkemedel. Övervakning av förändringarna i spritt ljus eller absorbans som en funktion av läkemedelsnivåer resulterar i en koncentrationsberoende kurva.<sup>4-5</sup>

## Reagenser

Reagensmängden i kitet räcker till 100 tester.\*

MyCare Oncology Busulfan Assay Kit <b>REF</b> BSF-RGT	Kvantitet x volym
Reagens 1 <b>R1</b> Reaktionsbuffert som innehåller läkemedelskonjugat och protein i en buffrad lösning	1 x 9,5 ml
Reagens 2 <b>R2</b> Nanopartikelreagens som innehåller monoklonal antikropp bunden till nanopartiklar i en buffrad lösning	1 x 9,5 ml

\*Analysatorberoende

## Varningar och försiktighetsåtgärder

- Endast för in vitro-diagnostik.
- Vidtag de normala försiktighetsåtgärder som krävs vid hantering av alla laboratoriereagenser.
- Följ reagensens hanteringsanvisningar. Felaktig blandning av reagenser kan påverka analysens prestanda.
- Material av humant ursprung har testats för HIV-1, HIV-2, hepatit B och hepatit C med FDA-godkända metoder och fynden var negativa. Eftersom ingen testmetod med absolut säkerhet kan utesluta den potentiella risken för infektion, måste emellertid materialet hanteras precis lika försiktigt som ett patientprov. Vid fall av exponering skall direktiven från ansvariga hälsovårdsmyndigheter följas.
- Samtliga komponenter i busulfananalysen innehåller mindre än 0,1 % natriumazid. Undvik kontakt med hud och slemhinnor. Spola påverkade områden med rikliga mängder vatten. Sök omedelbart läkarvård om reagensen förtärs eller kommit i kontakt med ögonen. Spola alltid med rikliga mängder vatten vid kassering av sådana reagenser, för att förhindra ansamling av azider.

## Hantering av reagens

Reagenserna i busulfananalysen är färdiga att användas.

Före användning blandas reagensen genom att försiktigt vända dem fem gånger. Försök undvika att bubblor bildas.

Blanda reagenserna innan du håller dem i en analysinstrumentspecifik (sekundär) reagensbehållare. Innan du placerar analysinstrumentspecifika (sekundära) reagensbärare på analysinstrumentet, blanda reagenserna genom att försiktigt vända dem fem gånger. Försök undvika att bubblor bildas.

## Förvaring och stabilitet

Förvara reagenserna svalt i 2–8 °C. Får ej frysas.

Vid förvaring och hantering enligt anvisningarna är oöppnade reagenser stabila fram till utgångsdatumet på märkningen. Om reagenserna förvaras fel kan analysprestandan påverkas.

## Provinsamling och hantering

Natriumheparinplasma krävs.

Samla prover direkt efter avslutad infusion, fyra timmar efter infusionens start och direkt före nästa infusion.

Busulfan är instabil. Förvara helblodsprover i vätis eller kylda vid 2–8 °C. Centrifugera helblod och bearbeta till plasma inom två timmar efter provtagning. Plasma kan förvaras kyld vid 2–8 °C i upp till 24 timmar före analys.

För längre förvaring av plasma, frys provet vid -80 °C i upp till 12 månader och vid -20 °C i upp till 3 månader. Frys inte helblodsprover.

Se till att plasmaprovet är upptinat och ordentligt blandat före mätning.

## Metod

### Analys

För att köra analysen ska du läsa det instrumentspecifika bladet och vidkommande användarhandbok till analysinstrumentet.

## Instrument

Reagenser kan behöva överföras till reagensbehållare som är specifika för analysinstrumentet (se Hantering av reagens).

### Material som tillhandahålls:

**REF** BSF-RGT – MyCare Oncology Busulfan Assay Kit

### Material som krävs – tillhandahålls separat

**REF** BSF-CAL – MyCare Oncology Busulfan Calibrator Kit

**REF** BSF-CON – MyCare Oncology Busulfan Control Kit

### Spädning av prov

Prover som innehåller mer än 2 000 ng/ml busulfan kan spädas automatiskt eller manuellt 1:2 (1 del prov plus 2 delar vatten) för att ge ett övre intervall på 6 000 ng/ml.

### Kalibrering

För att utföra en kalibrering ska du läsa det instrumentspecifika bladet och vidkommande användarhandbok till analysinstrumentet.

Utför en fullständig kalibrering med de sex kalibratorerna i Busulfan Calibrator Kit. Verifiera kalibreringen genom att analysera de låga, medelhöga och höga kontrollerna i Busulfan Control Kit.

### Kalibreringsfrekvens

Kalibrering rekommenderas:

- efter byte av ett parti reagenskit,
- efter månatligt instrumentunderhåll
- i enlighet med gängse kvalitetskontrollprocesser.

### Kvalitetskontroll

Varje laboratorium bör fastställa sina egna QC-förfaranden för busulfananalyskitet. Alla kvalitetskontrollkrav och tester ska utföras i enlighet med lokala och statliga förordningar eller ackrediteringskrav. God laboratoriepraxis rekommenderar att minst två koncentrationer av kvalitetskontroll testas varje dag patientprov analyseras och varje gång kalibrering utförs. Omvärdera kontrollmålen och intervallen efter byte av reagenskit eller kontrollparti.

### Resultat

Resultaten från MyCare Oncology Busulfan Assay Kit används för att beräkna en AUC eller  $C_{ss}$  (koncentration vid steady state).

$$C_{ss} = \frac{AUC}{\text{dosing frequency}}$$

Resultat rapporteras i ng/ml. Konverteringsfaktorn för  $\mu\text{M}$  är  $0,0041 \times \text{ng/ml} = 1 \mu\text{mol/l}$ .

### Metodbegränsningar

Som med alla analytbestämningar bör MyCare Oncology Busulfan Assay Kit användas tillsammans med information från klinisk utvärdering och andra diagnostiska metoder.

Busulfananalysen har validerats för natriumheparinplasma. Använd inte plasmasepareringsrör.

Använd inte färdighetsprov eller externa kvalitetskontrollprover som innehåller organiska lösningsmedel.

Som för alla analyser som använder musantikroppar finns risk för interferens med humana anti-musantikroppar (HAMA) i provet. Prov som innehåller sådana antikroppar kan potentiellt ge felaktiga busulfanresultat som inte överensstämmer med patientens kliniska profil.

Citalopram vid koncentrationerna 5 500, 3 700 och 1 900 ng/ml testade med 325 ng/ml busulfan höjde busulfanresultatet med 48 %, 29 % respektive 17 %. Höga behandlingskoncentrationer av citalopram kan orsaka en bias i resultaten.

### Förväntade värden

TDM av busulfan används för att individualisera dosen till en målexponering som area under plasmakoncentrations-tidskurvan (AUC) eller koncentration vid steady state. Busulfan-koncentrationer används för att beräkna busulfan-exponering som AUC.<sup>3</sup> Bestämning av busulfan-läkemedelskoncentrationer bör inte vara den enda metoden för terapeutisk läkemedelsövervakning. Analysen bör användas tillsammans med information från kliniska utvärderingar och andra diagnostiska procedurer.

AUC kan beräknas med hjälp av en mängd olika metoder; såsom icke-kompartimentell analys med trapezoidregeln och farmakokinetisk (PK) modellering.<sup>2</sup>

## Specifika prestandadata

Typiska resultatdata för busulfananalysen visas nedan. Resultaten som erhålls från andra laboratorier kan skilja sig från dessa data.

### Precision

Inom-laborarieprecision och repeterbarhet verifierades över hela mätområdet i enlighet med CLSI-riktlinje EP05-A3.<sup>6</sup> Tre Busulfan Control Kit-kontroller och fyra normala humana plasmapooler spikade med busulfan (Spike 1, 2, 3, 4) testades. Proverna analyserades två gånger om dagen i tjugo dagar med tre reagenspartier och två analysinstrument.

Följande är representativa data för en reagenssats på ett analysinstrument.

Provtyp		Känt värde (ng/ml)	N	Medelvärde (ng/ml)	Repeterbarhet	På laboratoriet
					%CV	%CV
Kontroller	Låg	225	80	250	4,6 %	6,1 %
	Medel	450	80	461	3,1 %	3,9 %
	Hög	900	80	910	1,8 %	2,8 %
Plasma	Spike 1	325	80	328	4,7 %	5,7 %
	Spike 2	600	80	615	4,0 %	4,8 %
	Spike 3	1 100	80	1 124	2,1 %	2,9 %
	Spike 4	1 500	80	1 531	2,6 %	3,1 %

### Rapportgräns (LoQ) och detektionsgräns (LoD)

De lägre gränserna för rapportering och detektering etablerades med CLSI:s vägledningsdokument EP17-A2.<sup>7</sup>

LoQ

LoQ fastställdes med ett noggrannhetsmål vid LoQ på  $\leq 35$  % totalt fel (Westgard-modellen). LoQ för busulfananalysen är 187 ng/ml.

LoD

LoD är den lägsta analytmängden som kan detekteras tillförlitligt ( $\geq 95$  % av resultaten högre än blankgränsen). LoD för busulfananalysen är 96 ng/ml.

### Mätintervall

Mätintervallet för busulfananalysen är 187–2 000 ng/ml.

### Specifitet

#### Metabolism

Busulfan metaboliseras huvudsakligen genom konjugering med glutation, både spontant och genom katalys av glutation S-transferas (GST). Denna konjugat genomgår omfattande oxidativ metabolism i levern.<sup>1</sup> Metaboliter som rapporteras i plasma och urin inkluderar tetrahydrotiofen (THT), THT-1-oxid, sulfolan och 3-hydroxy-sulfolan.<sup>8,9</sup>

Specifitet för följande metaboliter och korsreagenser testades i frånvaro och närvaro av busulfan vid 325 och 1 500 ng/ml.

Förening	Testad vid (ng/ml)	% bias
THT	100	2 %
THT-1-oxid	500	3 %
Sulfolan	800	3 %
3-hydroxysulfolan	500	3 %

Ingen signifikant bias observerades i prover med följande endogena interferenser vid angivna nivåer.

Interferens	Nivå	
Reumatoid faktor	508 IU/ml	
Humant serumalbumin	10,7 g/dl	107 g/l
Humant immunoglobulin G	11,7 g/dl	117 g/l
Humana anti-mus-antikroppar	100 ng/ml	
Ikterisk interferens	44 mg/dl	752 $\mu$ mol/l
Lipemisk interferens	711 mg/dl	8 mmol/l
Hemolysat	1 025 mg/dl	
Urinsyra	1,5 mg/dl	89 mmol/l

## Korsreaktivitet

Följande föreningar interfererade inte med busulfananalysen: analysens bias var <23 %

Förening	Testad vid (ng/ml)	Förening	Testad vid (ng/ml)
Acetaminofen	200 000	Acetylsalicylsyra	500 000
Aciklovir	66 000	Salbutamol	1 000
Natriumalendronattrihydrat	1 000	Allopurinol	60 000
Alfa-tokoferol	129 300	Alprazolam	2 000
Amantadin	10 000	Amikacinsulfat	144 000
Amisulprid	1 200	Amitriptylin	1 000
Amlodipinbesilat	100	Amoxicillin	80 000
S (+)-amfetamin	1 000	Azatioprin	2 600
Baklofen	3 000	Bensatropin	600
Biotin	3 600	Bupropion	3 000
Buspiron	20	Koffein	108 000
Kalciumkarbonat	315 000	Karbamazepin	45 000
Cefalexin	200 000	Ceftriaxon	84 000
Celecoxib	10 000	Cetirizindihydroklorid	4 400
Klordiazepoxid	6 900	8-kloroteofyllin	3 000
Klorpromazinhydroklorid	3 300	Cimetidin	30 000
Ciprofloxacin	12 000	Klindamycin	51 000
Klofarabin	13 200	Klonazepam	300
Klotrimazol	2 400	Kodein	2 000
Kortisol	300	(-)-Kotinin	2 000
Cyklofosamid	549 000	Ciklosporin	1 800
Deferasirox	75 000	Desloratadin	600
Dextrometorfan	1 000	Diazepam	30 000
Difenhydraminhydroklorid	6 000	Dokosaheksaensyra-etylexer	150 000
Doxycykliinklorid	35 000	Duloxetin	200
Erytromycin	138 000	Estradiol	1,2
Etanol	6 000 000	Etoposid	42 000
Fentanyl	600	Flukonazol	25 500
Fludarabin	5 200	Fluoxetinhydroklorid	1 000
Flurazepam	500	Flutikasonpropionat	10
Folsyra	15	Gemcitabin	16 000
Gentamycinsulfat	30 000	Ibuprofen	500 000

Förening	Testad vid (ng/ml)	Förening	Testad vid (ng/ml)
Indinavirsulfat	400	Itrakonazol	6 000
Kanamycin	90 000	Lamivudin	10 500
L-askorbinsyra	60 000	Levetiracetam	180 000
Lidokain	15 000	Lorazepam	1 000
Meklozin	500	Melfalan	4 500
Metotrexat	1 360 000	Metylprednisolon	7 900
Metronidazol	123 000	Morfin	7 800
Naproxennatrium	500 000	Nikotin	1 000
Nikotinsyra	54 000	Nordiazepam	5 000
Omeprazol	8 400	Ondansetron	350
Oxazepam	5 000	Oxykodon	500
Pantotensyra	1 800	Penicillin G	30 000
Penicillin V	42 000	Fenobarbital	690 000
Fenytoin	60 000	Posakonazol	2 100
Kalium-EDTA	1 000	Prednisolon	3 000
Pregabalin	22 500	Prokainamid	48 000
Proklorperazin	3 500	Prometazin	1 200
R,R(-)-pseudoefedrin	10 000	S,S-(+)-pseudoefedrin	10 000
Pyridoxinhydroklorid	100	Kinidin	15 000
Ranitidin	10 500	Retinol	4 000
Riboflavin	200	Rifampicin	48 000
Salicylsyra	500 000	Natriumfluorid	900
Natriumheparin	50 U/ml	Streptomycinsulfat	258 000
Sulfametoxazol	400 000	Temazepam	5 000
Tiaminhydroklorid	500	Tiotepa	30 000
Tobramycin	33 000	Topiramid	30 000
Trazodonhydroklorid	10 000	Triazolam	40
Trimetoprim	42 000	Valproinsyra	500 000
Vankomycin	120 000	Vitamin B12	1
Vitamin D2	1 200	Vitamin K1	10
Vorikonazol	18 000	Vorinostat	2 800
Warfarin	75 000	Zolpidemhemitartrat	5 000
Zonisamid	120 000	Zopiklon	400

## Återvinning

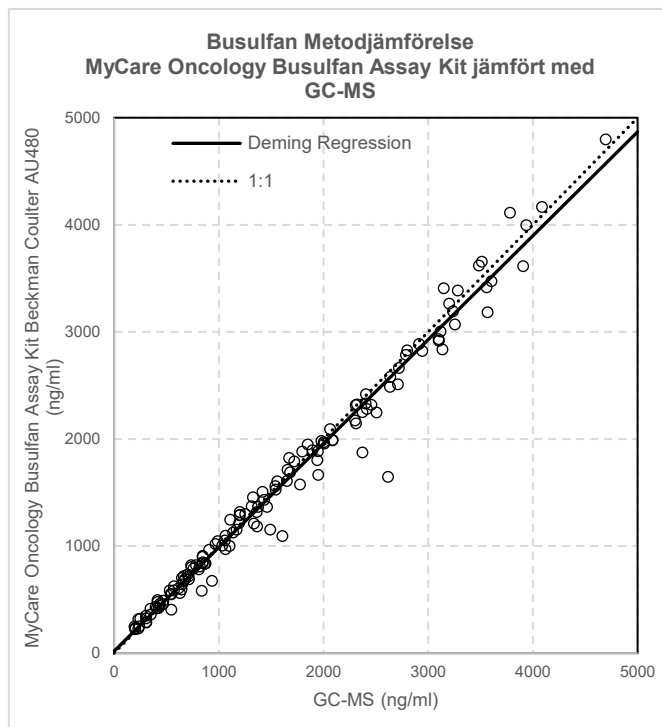
Utbytet av busulfan bedömdes i de tre kontrollerna och kliniska sammanvägningar som uppmätts i precisionsstudien EP05-A3. Utbytesprocent fastställdes genom att dividera den uppmätta medelvärdeskoncentrationen i varje prov med den förväntade busulfankoncentrationen. Den genomsnittliga avvikelsen i återvinning varierade från -1 % till 4 %.

## Linjäritet

Busulfananalysens linjäritet verifierades enligt CLSI-riktlinjen EP6-A.<sup>6</sup> Elva linjäritetsprover som täckte mätintervallet bereddes i humanplasma spikad med busulfan. Linjär regression gav en lutning på 1,000 (KI 95 %: 0,988–1,013) och ett intercept på 29 (KI 95 %: 14–45) med ett R = 0,999. Avvikelse från linjäritet (n=5) var ≤ 12 %. Analysen var linjär inom mätintervallet 187–2 000 ng/ml.

## Metodjämförelse

Resultat från busulfananalysen jämfördes med en validerad GC-MS, med prover från patienter som tar busulfan enligt CLSI:s vägledningsdokument EP09c.<sup>10</sup> Demings regressionsanalys utfördes med 208 patientprover med busulfan. Resultat visas för ett parti.



Regressionsstatistik Busulfan Assay Kit jämfört med GC-MS	
Lutning	0,97
Skärningspunkt	18
Korrelationskoefficient (R)	0,9917
N	208
Koncentrationsintervall (GC/MS)	171–4 696

### Referenser i produktbladet:

1. Otsuka America Pharmaceutical I. Busulfex Package Insert.
2. Bartelink IH, Lalmohamed A, van Reij EML, et al. Association of busulfan exposure with survival and toxicity after haemopoietic cell transplantation in children and young adults: a multicentre, retrospective cohort analysis. *Lancet Haematol.* 2016;3(11):e526-e536.
3. Palmer J, McCune JS, Perales MA, et al. Personalizing Busulfan-Based Conditioning: Considerations from the American Society for Blood and Marrow Transplantation Practice Guidelines Committee. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(11):1915-1925.
4. McNally AJ, Goc-Szkutnicka K, Li Z, Pilcher I, Polakowski S, Salamone SJ. An online immunoassay for LSD: comparison with GC-MS and the Abuscreen RIA. *Journal of analytical toxicology.* 1996;20(6):404-408.
5. Li Z, Goc-Szkutnicka K, McNally AJ, et al. New synthesis and characterization of (+)-lysergic acid diethylamide (LSD) derivatives and the development of a microparticle-based immunoassay for the detection of LSD and its metabolites. *Bioconjugate chemistry.* 1997;8(6):896-905.
6. Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline-Second Edition. CLSI document EP05-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2014.
7. CLSI. Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline – Second Edition. CLSI document EP17-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012.
8. Baselt RC. Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man. 11th ed: Biomedical Publications; 2017.
9. Myers AL, Kawedia JD, Champlin RE, et al. Clarifying busulfan metabolism and drug interactions to support new therapeutic drug monitoring strategies: a comprehensive review. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2017;13(9):901-923.
10. CLSI. Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples. 3<sup>rd</sup> ed. CLSI guideline EP09c. Wayne, PA: Clinical Laboratory Standards Institute; 2018.

© 2026 Saladax Biomedical, Inc.

MyCare™ är ett varumärke tillhörande Saladax Biomedical, Inc. Övriga produktnamn och varumärken tillhör sina respektive ägare.