



ARCHITECT ARCHITECT Сиrolимус реагент (ARCHITECT Sirolimus reagent)

REF 1L76-25



ru

Sirolimus
1L76
G65076R12
B1L76R

Редакция: май 2022 г.

Необходимо точно следовать данной инструкции по применению. При отклонении от данной инструкции по применению надежность результатов теста не гарантируется.

■ НАЗВАНИЕ

ARCHITECT Сиrolимус реагент (ARCHITECT Sirolimus reagent)

■ НАЗНАЧЕНИЕ

Тест ARCHITECT Sirolimus является хемилюминесцентным иммуноанализом на микрочастицах (CMIA) для количественного определения сиrolимуса в цельной крови человека на системе ARCHITECT iSystem.

Тест ARCHITECT Sirolimus используется в качестве вспомогательного средства оценки состояния больных с трансплантатами почки, которым назначена терапия сиrolимусом.

■ КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ТЕСТА

Сиrolимус (Rapamune, rapamycin, Wyeth Pharmaceuticals, Collegeville, PA) является иммунодепрессивным препаратом для иммунодепрессивной терапии после пересадки почки. Безопасность и эффективность сиrolимуса, помогающего предотвратить отторжение ткани, были впервые продемонстрированы в двух мультицентровых испытаниях (301 и 302)¹ с участием пациентов, перенесших пересадку почки и получавших полные дозы циклоспорина и кортикостероидов. Полученные данные подтвердили эффективность терапии сиrolимусом в сочетании с циклоспорином и кортикостероидами в профилактике реакции острого отторжения. Затем были оценены безопасность и эффективность применения сиrolимуса после прекращения приема циклоспорина. В этом исследовании было установлено, что клинические показатели пациентов, прекративших принимать циклоспорин и продолжавших принимать сиrolимус и кортикостероиды, значительно лучше клинических показателей пациентов, продолжавших совместный прием трех иммунодепрессивных препаратов.² Из-за потенциально токсичного эффекта, ассоциируемого с высокими транзитными уровнями сиrolимуса, рекомендуется терапевтический контроль за иммунодепрессивной терапией сиrolимусом.¹ Сиrolимус является продуктом макроциклической лактонной ферментации *Streptomyces hygroscopicus*, который был впервые обнаружен в почве Рапа Нуи (Остров Пасхи).³ Сиrolимус обладает синергическим действием в сочетании с кальциневриновыми ингибиторами (напр., циклоспорином), хотя механизм его действия отличается. Сиrolимус связывается с иммуофилином, FK-связывающим белком-12, а полученный в результате комплекс связывается со специфическим клеточным регуляторным белком клеточного цикла mTOR (мишенью рапамицина у млекопитающих) и ингибирует его действие. В результате ингибирования mTOR подавляется пролиферация Т-лимфоцитов, стимулируемая цитокином и ингибируется прогрессия от стадии G₁ к стадии S клеточного цикла.⁴ Фармакокинетические исследования демонстрируют, что сиrolимус преимущественно связывается с эритроцитами, и в связи с этим цельная кровь является наиболее подходящей средой мониторинга сиrolимуса.⁵

Биодоступность сиrolимуса была определена как 14% после перорального применения раствора сиrolимуса, а средняя биодоступность сиrolимуса после его применения в таблетках была приблизительно на 27% выше, чем при пероральном применении раствора.⁶ Исследование увеличения доз (в диапазоне 0.5 - 6.5 mg/m²/12 ч) показало пиковые значения концентраций в цельной крови от 10 до 210 ng/mL, а среднее время пиковых концентраций 1.4 ± 1.2 (в диапазоне 0.7 - 3) часов.⁷ Была выявлена видимая корреляция ($r^2 = 0.85$) между транзитной концентрацией и площадью под кривой графика время-концентрация (AUC). Вследствие этого, измерение транзитной концентрации дает возможность рассчитать индекс общей экспозиции препарата в интервале между его приемом.⁷

У 30 пациентов в стабильной фазе с почечным аллотрансплантатом, прошедших 14-дневный курс лечения сиrolимусом в сочетании с циклоспорином и кортикостероидами, наблюдалась разница (в 4.5 раза) в среднем индексе клиренса препарата в 208 ± 95 mL/h/kg и конечном периоде полувыведения в 62 ± 16 часов.⁷ Ввиду длительного периода полувыведения препарата, его транзитные уровни должны подвергаться мониторингу не менее, чем через 5 - 7 дней после изменения дозировки. Взрослым пациентам, перенесшим пересадку почки, рекомендуется принимать препарат один раз в день. Для быстрого достижения устойчивого уровня концентрации сиrolимуса в крови может использоваться ударная доза (в 3 раза превышающая поддерживающую дозу).¹ Различия в наблюдаемом клиренсе препарата и оральной биодоступности служат причиной широкого диапазона транзитных концентраций сиrolимуса у пациентов, принимающих одинаковые дозы.

Сиrolимус является субстратом цитохрома P450 IIIA4 (изоформ CYP3A4) и переносчиком р-гликопротеина. Он экстенсивно метаболизируется посредством О-деметилирования и/или гидроксирования.⁴ Поэтому препараты, которые являются индукторами или ингибиторами этих двух цепочек, обладают способностью заметно увеличивать или уменьшать уровни концентрации сиrolимуса в цельной крови соответственно. Считается, что иммунодепрессивная активность метаболитов сиrolимуса составляет не более 10% от иммунодепрессивной активности исходного лекарственного препарата.⁵ Предварительное исследование методом ВЭЖХ/МС/МС позволяет предположить, что при устойчивом уровне концентрации сиrolимуса в крови, параметры метаболитов сиrolимуса у разных пациентов совпадают. У небольшой исследованной группы пациентов (n=2) параметры были также устойчивы во времени.⁸ Устойчивость соотношения уровней метаболитов также способствует хорошей корреляции между методами, специфичными для исходного лекарственного препарата, и методами определения как исходного лекарственного препарата, так и его метаболитов.^{9, 10}

■ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ПРОЦЕДУРЫ

Тест ARCHITECT Sirolimus является отложенным одноступенчатым иммуноанализом для количественного определения сиролимуса в цельной крови человека на основе технологии CMIA с применением гибких протоколов анализа, именуемой Chemiflex. До начала автоматизированных операций на системе ARCHITECT осуществляется ручная предварительная обработка образца, в ходе которой образец цельной крови экстрагируется с помощью реагента преципитации, нагревается и центрифугируется. Супернатант декантируется в Пробирку предварительной обработки трансплантата для определения In Vitro концентрации иммуносупрессантов (Transplant Pretreatment Tube), которая помещается в систему ARCHITECT iSystem.

1. Смешиваются образец, разбавитель теста и парамагнитные микрочастицы, сенсibilизированные антителами к сиролимусу, для создания реакционной смеси. Сиролимус, присутствующий в образце, связывается с микрочастицами, сенсibilизированными антителами к сиролимусу.
2. Затем в реакционную смесь добавляется акридин-меченый конъюгат сиролимуса. Акридин-меченый конъюгат сиролимуса конкурирует за свободные центры микрочастиц, сенсibilизированных антителами к сиролимусу.
3. После инкубации микрочастицы промываются и к реакционной смеси добавляются растворы пре-триггера и триггера.
4. Получаемая в результате хемилюминесцентная реакция измеряется в относительных световых единицах (RLU). Между количеством сиролимуса, присутствующим в образце, и RLU, детектированными оптикой системы ARCHITECT iSystem, существует обратная зависимость.

Подробную информацию о системе и технологии анализа см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 3.

■ РЕАГЕНТЫ

Содержимое набора

ARCHITECT Сиролимус реагент (ARCHITECT Sirolimus reagent) 1L76

REF	1L76-25
Σ	100
MICROPARTICLES	1 x 8.0 mL
CONJUGATE	1 x 8.0 mL
ASSAY DILUENT	1 x 10.0 mL

MICROPARTICLES Микрочастицы, сенсibilизированные антителами к сиролимусу (мышинными, моноклональными), в MES-буфере с протеиновым (бычьим) стабилизатором. Минимальная концентрация: 0.09% твердого вещества. Консерванты: Азид натрия и ProClin 950.

CONJUGATE Акридин-меченый конъюгат сиролимуса в цитратном буфере. Минимальная концентрация: 3.9 ng/mL. Консервант: ProClin 300.

ASSAY DILUENT Разбавитель теста, содержащий физиологический раствор. Консервант: ProClin 300.

Другие реагенты

PRE-TRIGGER SOLUTION Раствор пре-триггера ARCHITECT Pre-Trigger Solution, содержащий 1.32% (вес/объем) перекиси водорода.

TRIGGER SOLUTION Раствор триггера ARCHITECT Trigger Solution, содержащий 0.35 N гидроксида натрия.

WASH BUFFER Промывающий буфер ARCHITECT Wash Buffer, содержащий забуференный фосфатом физиологический раствор. Консерванты: противомикробные препараты.

Предупреждения и меры предосторожности

• IVD

- Для диагностики In Vitro

Меры предосторожности

ВНИМАНИЕ: Данный продукт предполагает работу с образцами, полученными от человека. Рекомендуется считать все материалы, полученные от человека, потенциально инфекционными и обращаться с ними в соответствии со Стандартом по обращению с гемоконтактными патогенами, разработанным Управлением США по охране труда и промышленной гигиене (OSHA). При работе с материалами, содержащими или предположительно содержащими инфекционные агенты, следует соблюдать правила биологической безопасности, уровень 2, или другие соответствующие правила биологической безопасности.¹¹⁻¹⁴

Следующие предупреждения и меры предосторожности относятся к: MICROPARTICLES / CONJUGATE / ASSAY DILUENT	
ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ	Содержит метилизотиазолы.
H317	Может вызывать аллергическую кожную реакцию.
Предотвращение	
P261	Избегать вдыхания тумана/паров/аэрозолей.
P272	Не выносить загрязненную одежду с рабочего места.
P280	Пользоваться защитными перчатками/защитной одеждой/средствами защиты глаз.
Реагирование	
R302+R352	ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ: Промыть большим количеством воды.
R333+R313	При раздражении кожи или появлении сыпи: Обратиться к врачу.
R362+R364	Снять загрязненную одежду и выстирать ее перед использованием.
Утилизация	
P501	Утилизируйте содержимое/контейнер как эпидемиологически опасные отходы в соответствии с локальными санитарно-эпидемиологическими требованиями.

Для безопасной утилизации данного продукта следуйте местным требованиям по утилизации химических веществ совместно с рекомендациями и данными, представленными в паспорте безопасности продукта.

Наиболее актуальную информацию об опасности см. в паспорте безопасности продукта.

Паспорта безопасности доступны на сайте www.corelaboratory.abbott или у местного представителя.

Подробную информацию о необходимых мерах предосторожности при работе анализатора см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 8.

Обращение с реагентами

- Не используйте наборы реагентов после истечения срока годности.
- Не смешивайте реагенты одной или разных упаковок.

- Перед первой загрузкой набора реагентов в систему необходимо перемешать содержимое флакона с микрочастицами для ресуспендирования микрочастиц, которые могли осесть на дно флакона при транспортировке. Инструкции по перемешиванию микрочастиц см. в разделе **ПРОЦЕДУРА, Процедура анализа** данной инструкции по применению.
- **НЕОБХОДИМО использовать предохранительные крышки для предотвращения испарения и контаминации реагента, а также для обеспечения целостности реагента. Достоверность результатов теста не может быть гарантирована, если предохранительные крышки не использовались в соответствии с данной инструкцией по применению.**
 - Надевайте чистые перчатки при установке предохранительной крышки на вскрытый флакон с реагентом, чтобы предотвратить контаминацию.
 - После помещения предохранительной крышки на вскрытый флакон с реагентом **не переворачивайте флакон**, так как это приведет к вытеканию реагента и может отразиться на результатах теста.
 - Со временем на поверхности предохранительной крышки могут появиться следы высохшей жидкости. Это обычные сухие соли, не влияющие на результаты исследования.
- Подробную информацию о мерах предосторожности при работе на анализаторе см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 7.

Хранение реагентов

При правильном хранении и обращении реагенты остаются стабильными до истечения срока годности.

	Температура хранения	Максимальное время хранения	Дополнительные инструкции по хранению
Невскрытый/ вскрытый флакон*	2 - 8°C	До окончания срока годности	Может использоваться непосредственно после извлечения из места хранения с температурой 2 - 8°C. Храните в вертикальном положении.
На борту	Температура в системе	30 дней	Утилизируйте после 30 дней. Может потребоваться повторная калибровка для обеспечения максимальной стабильности реагента. Подробную информацию о мониторинге времени нахождения реагентов на борту анализатора см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.

* Реагенты можно хранить как на борту системы ARCHITECT iSystem, так и вне ее. После извлечения реагентов из системы храните их в вертикальном положении при температуре 2 - 8°C (с надетыми предохранительными крышками и заменяемыми крышками). Реагенты, хранящиеся вне системы, рекомендуется хранить в фабричных лотках и упаковках для обеспечения вертикального положения. **Если флакон с микрочастицами хранился не вертикально (с надетой предохранительной крышкой) в холодильнике вне системы, набор реагентов должен быть утилизирован.** Подробную информацию о выгрузке реагентов из системы см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.

Показатели порчи реагентов

Если значение контроля выходит за пределы диапазона допустимых значений, это может свидетельствовать о порче реагентов или нарушениях технологии проведения тестирования. Результаты соответствующих тестов следует считать неверными, образцы должны быть протестированы повторно. Может потребоваться повторная калибровка теста. Информацию об устранении ошибок см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 10.

■ ПРОЦЕДУРА РАБОТЫ НА АНАЛИЗАТОРЕ

Перед проведением теста на системе ARCHITECT iSystem необходимо установить файл теста ARCHITECT Sirolimus. Подробную информацию об установке файла теста, просмотре и редактировании параметров анализа см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 2. Информацию о распечатке параметров анализа см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5. Подробное описание процедур работы с системой см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT.

Альтернативные единицы измерения результата

Измените параметр "Result concentration units" (Единицы измерения результата) для выбора альтернативной единицы.

Формула пересчета:

(Концентрация в стандартных единицах измерения результата) × (Фактор пересчета) = (Концентрация в альтернативных единицах измерения результата)

Стандартные единицы измерения результата	Фактор пересчета	Альтернативная единица измерения результата
ng/mL	1.0939	nmol/L
	1.0	µg/L

■ СБОР ОБРАЗЦА И ПОДГОТОВКА К АНАЛИЗУ

Типы образцов

В данном тесте необходимо использовать только верифицированные типы образцов:

Тип образца	Пробирка для сбора образцов
Цельная кровь	EDTA

- В анализаторе не предусмотрена опция верификации типа используемого образца. В обязанности оператора системы входит проверка типов образцов, используемых в тесте.
- Рекомендуется указывать на флаконах с образцами время сбора и последнюю дату приема терапевтического препарата.

Состояние образцов

- Не используйте образцы в следующих состояниях:
 - инактивированные нагреванием
 - трупные образцы или другие физиологические жидкости
 - с явной микробной контаминацией
- Рекомендуется использование одноразовых пипеток и наконечников для пипеток для предотвращения перекрестной контаминации.

Подготовка к анализу

- Следуйте инструкциям изготовителя пробирок для сбора образцов цельной крови.
- Тщательно перемешайте размороженные образцы на вортексе на низкой скорости или перевернув пробирки 10 раз. Визуально оцените образцы. Если наблюдается расслоение или стратификация, продолжайте перемешивание до тех пор, пока образцы не станут визуально однородными.
- Следуйте процедуре ручной предварительной обработки, приведенной в разделе ПРОЦЕДУРА.

Хранение образцов

Тип образца	Температура хранения	Максимальное время хранения
Цельная кровь	2 - 8°C	≤ 7 дней

- Если тестирование откладывается более, чем на 7 дней, храните образцы замороженными при температуре до -10°C (≤ -10°C).
- Значения теста ARCHITECT Sirolimus могут подвергнуться сдвигу в случае хранения образцов при температуре 2 - 8°C или после 1 цикла заморозки/разморозки. Общее среднее значение выхода для образцов после 7 дней хранения в холодильнике составляло 96%, а общее среднее значение выхода замороженных образцов после 1 цикла заморозки/разморозки составляло 104%. Однако отдельные значения составляли > ± 20% от первоначального. Приведенные ниже данные были получены в исследовании стабильности на материале свежих клинических образцов, протестированных или после 7 дней хранения при температуре 2 - 8°C, или после 1 цикла заморозки/разморозки. Эти данные демонстрируют изменения концентрации по отношению ко Дню 0.*

Первоначальная концентрация образца, День 0	Среднее изменение в концентрации после 7 дней при температуре 2 - 8 °C	Среднее изменение в концентрации после 1 цикла заморозки/разморозки
5.3 - 7.3 ng/mL	0.1 ng/mL (Диапазон -0.4 - 1.1 ng/mL) n = 4	0.4 ng/mL (Диапазон -0.9 - 1.1 ng/mL) n = 12
12.1 - 15.9 ng/mL	-1.1 ng/mL (Диапазон -4.4 - 0.8 ng/mL) n = 5	0.2 ng/mL (Диапазон -3.5 - 4.6 ng/mL) n = 15
20.6 - 21.3 ng/mL	-0.8 ng/mL (Диапазон -1.1 - -0.7 ng/mL) n = 3	0.9 ng/mL (Диапазон -1.4 - 3.6 ng/mL) n = 9

* Репрезентативные данные. Результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться от приведенных данных.

- Индивидуальные значения концентрации сиролимуза не могут использоваться как единственный показатель для изменения схемы лечения, и каждый пациент должен быть тщательно обследован до изменения схемы лечения.
- В целях получения согласованных результатов анализа оттаявшие образцы, хранившиеся замороженными, необходимо тщательно перемешать. Избегайте многократного проведения циклов заморозки/разморозки.
- После окончания тестирования утилизируйте все оставшиеся предварительно обработанные образцы. Тесты ARCHITECT Sirolimus нельзя заказать повторно. При повторном тестировании требуется повторное проведение процедуры ручной предварительной обработки, приведенной в разделе ПРОЦЕДУРА.

Транспортировка образцов

- Упаковывайте и маркируйте образцы в соответствии с государственными, федеральными и международными требованиями по транспортировке клинических образцов и инфекционных веществ.
- Не храните образцы после окончания срока годности, указанного выше.

ПРОЦЕДУРА

Предоставляемые материалы

- 1L76 ARCHITECT Сиролимус реагент (ARCHITECT Sirolimus reagent)
- 1L76-55 ARCHITECT Сиролимус реагент для преципитации (ARCHITECT Sirolimus Whole Blood Precipitation Reagent)
- 1P06 Пробирки предварительной обработки трансплантата для определения In Vitro концентрации иммуносупрессантов (Transplant Pretreatment Tubes)

Необходимые, но не предоставляемые материалы

- Файл теста ARCHITECT Sirolimus с виртуального диска ARCHITECT iSystem e-Assay CD-ROM на сайте www.corelaboratory.abbott.
- 1L76-01 ARCHITECT Сиролимус калибраторы (ARCHITECT Sirolimus Calibrators)
- Коммерческие контроли
- Вортекс
- Лабораторная микроцентрифуга
- Полипропиленовые центрифужные пробирки, совместимые с лабораторной микроцентрифугой.
- Сухой жаровой нагреватель и 2 блока нагревания
- Раствор пре-триггера ARCHITECT Pre-Trigger Solution
- Раствор триггера ARCHITECT Trigger Solution
- Промывающий буфер ARCHITECT Wash Buffer
- Реакционные ячейки ARCHITECT Reaction Vessels
- Предохранительные крышки ARCHITECT Septum
- Заменяемые крышки ARCHITECT Replacement Caps
- Пипетки или наконечники для пипеток (опция) для дозирования объемов, указанных на экране заказа пациента или контроля.

Информацию о материалах, необходимых для процедур технического обслуживания, см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 9.

Процедура ручной предварительной обработки

В тесте ARCHITECT Sirolimus необходимо предварительно обработать вручную все образцы цельной крови пациентов, ARCHITECT Сиролимус калибраторы (ARCHITECT Sirolimus Calibrators) и коммерческие контроли.

Используйте только ARCHITECT Сиролимус реагент для преципитации (ARCHITECT Sirolimus Whole Blood Precipitation Reagent) (1L76-55).

В случае проведения процедуры ручной предварительной обработки все этапы процедуры должны быть незамедлительно выполнены в последовательном порядке.

Примечание: Если требуется разведение образца, оно должно быть проведено до начала процедуры ручной предварительной обработки. См. раздел **Процедуры разведения образцов** данной инструкции по применению.

Предупреждение: При предварительной обработке образцов в тесте на сиролимус на системе ARCHITECT iSystem используйте только Пробирки предварительной обработки трансплантата для определения In Vitro концентрации иммуносупрессантов (Transplant Pretreatment Tubes) (кат. № 1P06). Если в тесте ARCHITECT Sirolimus используются Пробирки, отличные от Пробирок предварительной обработки трансплантата для определения In Vitro концентрации иммуносупрессантов (Transplant Pretreatment Tubes), это может повлиять на надежность результатов других тестов системы ARCHITECT.

Примечание: Руководство по предварительной обработке образцов в тесте на сиролимус ARCHITECT Sirolimus Sample Pretreatment Guide со всеми этапами предварительной обработки образца также доступно по запросу в Службу сервисной поддержки ARCHITECT или от представителя компании Abbott.

Процедура ручной предварительной обработки

Внимание: Для получения оптимальных результатов теста ARCHITECT Sirolimus точно следуйте описанным ниже этапам процедуры ручной предварительной обработки.

1. Тщательно перемешайте каждый образец (образец пациента, калибратор или контроль), медленно переворачивая контейнер **5 - 10** раз. Перемешивание долго хранившихся образцов цельной крови может занять больше времени. Визуально убедитесь, что образец полностью перемешан.
2. **С использованием прецизионной пипетки пипетируйте 150 µL** каждого образца в микроцентрифужную пробирку или эквивалентную полипропиленовую центрифужную пробирку (напр., с круглым дном) незамедлительно после перемешивания. Для каждого из образцов используйте разные пробирки.

Примечание: Необходимо использовать новый наконечник пипетки при аспирации каждых **150 µL** образца. Не вытирайте наконечник для пипетки. Не аспирируйте большее количество, чем требуется. Не используйте единожды использованные наконечники для пипеток в повторном тестировании. Не рекомендуется использование пипеток прямого вытеснения, предварительное смачивание наконечника и обратное пипетирование, поскольку это может спровоцировать получение кодов ошибок и снизить достоверность теста.

- 3a. **Установите** прецизионную пипетку на объем **300 µL**.

Аспирируйте прецизионной пипеткой **300 µL** ARCHITECT Сиролимус реагента для преципитации (ARCHITECT Sirolimus Whole Blood Precipitation Reagent) из флакона, помеченного желтым цветом.

- 3b. **Добавьте 300 µL** ARCHITECT Сиролимус реагента для преципитации (ARCHITECT Sirolimus Whole Blood Precipitation Reagent) к содержимому первой центрифужной пробирки, касаясь наконечником дозатора стенки центрифужной пробирки.

Предупреждение: Каждая пробирка **должна** быть закрыта крышкой и перемешана на вортексе непосредственно после добавления реагента преципитации и до добавления этого реагента в последующие пробирки.

- 3c. **Закройте крышкой** пробирку и немедленно перемешайте на вортексе.

- 3d. Тщательно **перемешивайте на вортексе** в течение **5 - 10** секунд сразу после закрытия крышкой каждой пробирки. (Используйте максимальную скорость вортекса).

Предупреждение: Если не перемешать каждую пробирку на вортексе непосредственно после добавления ARCHITECT Сиролимус реагента для преципитации (ARCHITECT Sirolimus Whole Blood Precipitation Reagent), будут получены ошибочные результаты тестирования.

Примечание: Визуально убедитесь, что смесь образца с реагентом преципитации однородная, ровная и гомогенная. На дне пробирки не должно быть неперемешанного осадка.

Если остается неперемешанная часть образца, сместите ее, перевернув пробирку и постучав по дну, затем снова перемешайте образец на вортексе. Данное явление указывает на то, что первоначальное перемешивание на вортексе было недостаточным. Немедленное перемешивание на вортексе сокращает время формирования агрегата. Не все вортексы обеспечивают достаточное перемешивание.

Повторите последовательность шагов "добавить, закрыть крышкой и перемешать на вортексе" для последующих образцов. Перемешивайте каждую пробирку в течение одинакового времени и проводите цикл **"добавить, закрыть крышкой и перемешать на вортексе"** до того, как вы перейдете к обработке следующей пробирки. **Не добавляйте** ARCHITECT Сиролимус реагент для преципитации (ARCHITECT Sirolimus Whole Blood Precipitation Reagent) во все пробирки сразу. Каждая пробирка **должна** быть закрыта крышкой и перемешана на вортексе непосредственно после добавления ARCHITECT Сиролимус реагента для преципитации (ARCHITECT Sirolimus Whole Blood Precipitation Reagent) и до добавления ARCHITECT Сиролимус реагента для преципитации (ARCHITECT Sirolimus Whole Blood Precipitation Reagent) в последующие пробирки.

4. **Загрузите** каждую пробирку в блок нагревания с температурой, установленной на **42°C**. Инкубируйте в течение **10** минут и немедленно центрифугируйте.

Предупреждение: Если образец не будет инкубирован, это приведет к получению ошибочных результатов тестирования.

5. **Загрузите** каждую пробирку в микроцентрифугу, следя за балансом ротора. При необходимости можно добавить для баланса пробирку. Одновременно можно центрифугировать только четное количество пробирок. Центрифугируйте пробирки в течение по меньшей мере 4 минут при > 9500 x g ОЦС или 38 500 g-минут.

6. **Извлеките** каждую пробирку из центрифуги и **проверьте** на наличие в них плотного осадка и прозрачного супернатанта.

7. **Снимите крышки** каждой пробирки и **деантируйте** (слейте) супернатант в **Пробирку предварительной обработки трансплантата для определения In Vitro концентрации иммуносупрессантов (Transplant Pretreatment Tube)**, когда система ARCHITECT iSystem готова к загрузке образцов.

Примечание: Для каждого из образцов используйте разные Пробирки предварительной обработки трансплантата для определения In Vitro концентрации иммуносупрессантов (Transplant Pretreatment Tube).

Предупреждение: При предварительной обработке образцов в тесте на сиролимус на системе ARCHITECT iSystem используйте только Пробирки предварительной обработки трансплантата для определения In Vitro концентрации иммуносупрессантов (Transplant Pretreatment Tubes) (кат. № 1P06). Если в тесте ARCHITECT Sirolimus используются пробирки, отличные от Пробирок предварительной обработки трансплантата для определения In Vitro концентрации иммуносупрессантов (Transplant Pretreatment Tubes), это может повлиять на надежность результатов других тестов системы ARCHITECT.

Предупреждение: Не взбалтывайте осадок. **Не пипетируйте супернатант**, чтобы не нарушить целостность осадка.

8. **Перемешивайте на вортексе** содержимое Пробирки предварительной обработки трансплантата для определения In Vitro концентрации иммуносупрессантов (Transplant Pretreatment Tube) в течение **5 - 10** секунд.

9. **Поместите** Пробирку предварительной обработки трансплантата для определения In Vitro концентрации иммуносупрессантов (Transplant Pretreatment Tube) в штатив образцов ARCHITECT.

Примечание: Поместите Пробирку предварительной обработки трансплантата для определения In Vitro концентрации иммуносупрессантов (Transplant Pretreatment Tube) в штатив образцов таким образом, чтобы ее дно соприкасалось со штативом для образцов.

После окончания тестирования утилизируйте все оставшиеся предварительно обработанные образцы. Тесты ARCHITECT Sirolimus нельзя заказать повторно. При повторном тестировании требуется повторное проведение процедуры ручной предварительной обработки.

Процедура анализа

- Перед первой загрузкой набора реагентов в систему необходимо перемешать содержимое флакона с микрочастицами для ресуспендирования микрочастиц, которые могли осесть на дно флакона при транспортировке. После загрузки флакона с микрочастицами в первый раз дальнейшего перемешивания не требуется.
 - **Переверните флакон с микрочастицами 30 раз.**
 - Визуально убедитесь, что микрочастицы во флаконе ресуспендированы. Если микрочастицы все еще прилипают к стенкам флакона, продолжайте переворачивать флакон до их полного ресуспендирования.
 - **Если микрочастицы не ресуспендируются, НЕ ИСПОЛЬЗУЙТЕ ИХ. Обратитесь к местному представителю компании Abbott.**
 - После того как микрочастицы ресуспендировались, поместите предохранительную крышку на флакон. Инструкции по помещению предохранительных крышек на флаконы см. в разделе **Обращение с реагентами** данной инструкции по применению.
- Загрузите набор реагентов в систему ARCHITECT iSystem.
 - Убедитесь, что присутствуют все необходимые для анализа реагенты.
 - Проверьте наличие предохранительных крышек на всех флаконах с реагентами.
- При необходимости закажите калибровку.
 - Информацию о заказе калибровок см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 6.
- Закажите тесты.
 - Информацию о заказе образцов пациентов и контролей, а также общих операционных процедурах см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.
- Из одной Пробирки предварительной обработки трансплантата для определения In Vitro концентрации иммуносупрессантов (Transplant Pretreatment Tube) для образцов можно сделать не более 3 повторов.
 - Чтобы минимизировать эффекты испарения, все образцы (образцы пациентов, калибраторы и контроли) должны быть протестированы не позднее, чем через 3 часа после загрузки на борт системы ARCHITECT iSystem.
 - Работая с Пробиркой предварительной обработки трансплантата для определения In Vitro концентрации иммуносупрессантов (Transplant Pretreatment Tube), используйте мерную риску для обеспечения достаточного объема образца пациента в тесте ARCHITECT Sirolimus.

- Подготовьте калибраторы и контроли.
 - См. процедуру ручной предварительной обработки, приведенную в разделе **ПРОЦЕДУРА**.
- Загрузите предварительно обработанные образцы.
 - Информацию о загрузке образцов см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.
- Нажмите РАБОТА (RUN).
- Дополнительную информацию о принципах работы см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 3.
- Для достижения оптимальных рабочих характеристик важно следовать стандартным процедурам технического обслуживания в соответствии с Руководством по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 9. Если правила работы в вашей лаборатории требуют более частого технического обслуживания, следуйте принятой практике.

Процедуры разведения образцов

Образцы со значением сиролимуса, превышающими 30.0 ng/mL, помечены кодом "> 30.0 ng/mL" и могут быть разведены с использованием процедуры ручного разведения.

Процедура ручного разведения

Рекомендуемое разведение: 1:2

Образцы необходимо развести перед предварительной обработкой.

1. Добавьте 150 μ L образца пациента к 150 μ L калибратора А из набора ARCHITECT Сиролимус калибраторов (ARCHITECT Sirolimus Calibrators), затем приступайте к выполнению процедуры ручной предварительной обработки, приведенной в разделе **ПРОЦЕДУРЫ**.
2. Оператор должен ввести фактор разведения на вкладке "Patient" (Пациент) или "Control" (Контроль) экрана создания заказа. Система будет использовать данный фактор разведения для автоматического расчета концентрации образца до разведения и сообщения результата. Данный результат (до введения фактора разведения) должен составлять > 3.0 ng/mL.

Подробную информацию о заказе разведений см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.

Калибровка

- Протестируйте калибраторы А - F в два повтора. Калибраторы должны иметь приоритетную загрузку. Для проведения калибровки на системе ARCHITECT iSystem требуется только по одному предварительно обработанному образцу каждого калибратора из набора ARCHITECT Сиролимус калибраторов (ARCHITECT Sirolimus Calibrators). Это обеспечивает достаточный объем для проведения исследования каждого калибратора в два повтора. Для оценки калибровки теста необходимо протестировать по одному контролю каждого уровня. Убедитесь, что значения контролей находятся в пределах диапазона допустимых значений, указанных в соответствующей инструкции по применению.
- Диапазон калибровки: 0.0 - 30.0 ng/mL.
- После принятия и сохранения результатов калибровки теста ARCHITECT Sirolimus все последующие образцы можно тестировать без предварительной калибровки, кроме тех случаев, когда:
 - Используется набор реагентов с новым номером серии или
 - Значения контролей выходят за рамки диапазона допустимых значений.
- Подробное описание процедуры калибровки см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 6.

Процедуры контроля качества

Рекомендуемые требования по контролю качества теста ARCHITECT Sirolimus заключаются в тестировании по одному контролю всех уровней каждые 24 часа, то есть каждые сутки эксплуатации. Соблюдайте правила вашей лаборатории, если они требуют более частого использования контролей для проверки результатов тестов.

Для этого могут использоваться коммерческие контроли.

Каждой лаборатории рекомендуется самостоятельно устанавливать собственные диапазоны контролей, чтобы контролировать приемлемые рабочие характеристики теста. Если значение контроля выходит за рамки указанного диапазона, сопряженные результаты тестирования образцов следует считать недействительными. Необходимо провести повторное тестирование. Может потребоваться повторная калибровка теста.

Подтверждение заявленных характеристик теста

Протоколы для подтверждения заявленных в инструкции по применению характеристик теста см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Приложение В.

Тест ARCHITECT Sirolimus принадлежит к методологической группе 6.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Расчет

Тест ARCHITECT Sirolimus использует четырехпараметрический логистический метод аппроксимации кривой (4PLC, Y-взвешенная кривая) для получения калибровочной кривой и результатов.

Флажки

Результаты некоторых тестов могут сопровождаться информацией в поле "Флажки". Описание флажков, которые могут появляться в этом поле, см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.

Диапазон измерений (Сообщаемый диапазон)

Диапазон измерений теста ARCHITECT Sirolimus составляет от 2 ng/mL (минимальное сообщаемое значение на основе функциональной чувствительности) до 30 ng/mL.

ОГРАНИЧЕНИЯ ПРОЦЕДУРЫ

- В диагностических целях результаты следует интерпретировать с учетом других данных; напр., симптомами, результатами других тестов, клиническими проявлениями и др.
- Если результаты теста на сиролимус не соответствуют клинической картине, рекомендуется провести дополнительное тестирование.
- Концентрация сиролимуса в том или ином образце, установленная с использованием тестов различных производителей, может варьировать вследствие различий применяемых методик и специфичности реагентов.
- Иммуноанализы не специфичны и перекрестно реагируют с метаболитами. Эта кросс-реактивность может давать положительный сдвиг в результатах пациента по сравнению с методами, специфичными для исходной молекулы (напр., жидкостная хроматография-масс-спектрометрия/масс-спектрометрия [ЖХ/МС/МС]). Оценку кросс-реактивности теста ARCHITECT Sirolimus с некоторыми метаболитами сиролимуса см. в разделе **СПЕЦИФИЧНОСТЬ** ниже. Репрезентативные данные сравнения результатов пациентов в тесте ARCHITECT Sirolimus с результатами теста IMx Sirolimus и метода ЖХ/МС/МС см. в разделе **СРАВНЕНИЕ МЕТОДОВ** ниже.

- Гетерофильные антитела сыворотки крови человека могут вступать в реакцию с иммуноглобулинами реагента, искажая результаты иммуноанализа *In Vitro*. Пациенты, находящиеся в привычном контакте с животными либо с продуктами, полученными из сыворотки крови животных, в большей степени подвержены подобной интерференции. Результаты тестирования подобных образцов могут демонстрировать аномальные значения. Для постановки диагноза может потребоваться дополнительная информация.¹⁵
- Образцы, полученные от пациентов, которые принимали лекарственные препараты, изготовленные на основе моноклональных мышинных антител, в диагностических или терапевтических целях, могут содержать человеческие антитела против мышинных антител (НАМА). Образцы, содержащие НАМА, могут демонстрировать аномальные значения при исследовании в тестах (таких как ARCHITECT Sirolimus), в которых используются моноклональные мышинные антитела.^{16, 17}

ОЖИДАЕМЫЕ ЗНАЧЕНИЯ

ВНИМАНИЕ: Оптимальные концентрации сиролимуса варьируются в зависимости от используемого коммерческого теста и поэтому должны устанавливаться для каждого коммерческого теста отдельно. Значения, полученные различными методиками тестирования, не могут использоваться взаимозаменяемо из-за различий в кросс-реактивности с метаболитами. Также запрещено применение поправочных коэффициентов. При сообщении результатов лаборатория должна указывать примененную методику с целью корректной интерпретации результатов.

Оптимальные диапазоны зависят от клинического состояния пациента, индивидуальной чувствительности к иммунодепрессивным свойствам сиролимуса и его побочным эффектам, параллельного приема других иммунодепрессантов, времени, прошедшего после трансплантации, и ряда других факторов. Поэтому индивидуальные значения концентрации сиролимуса не могут использоваться как единственный показатель для изменения схемы лечения, и каждый пациент должен быть тщательно обследован до изменения схемы лечения. Прежде чем сообщать результаты пациента каждое учреждение должно самостоятельно установить оптимальные диапазоны на основании специфики используемого теста и других факторов, относящихся к исследуемой популяции пациентов.

Испытания препарата 301 и 302 изначально выявили безопасность и эффективность иммунодепрессивной терапии сиролимусом в сочетании с полноценной терапией циклоспорином и кортикостероидами. Эти рандомизированные двойные слепые исследования проводились с участием 1295 пациентов, перенесших пересадку почки. Пациентам, принимавшим сиролимус, давали ежедневно дозы в 2 мг или 5 мг после первоначальной ударной дозы, превышающей поддерживающую дозу в три раза. Средняя транзитная концентрация сиролимуса в цельной крови к 6 месяцу после трансплантации по результатам теста IMx Sirolimus составила 9 ng/mL (диапазон 4.5 - 14 ng/mL [от 10-го до 90-го процентиля]) для группы, получавшей препарат по 2 mg/day, и 17 ng/mL (диапазон 10 - 28 ng/mL [от 10-го до 90-го процентиля]) для группы, получавшей препарат по 5 mg/day.¹

Было проведено исследование для оценки безопасности и эффективности сиролимуса как поддерживающего режима после отмены приема циклоспорины спустя 3 - 4 месяца после пересадки почки.² В этом рандомизированном исследовании, проводившемся в нескольких центрах, сравнивались показатели пациентов, постоянно принимавших сиролимус, циклоспорин и кортикостероиды, с показателями пациентов, получавших ту же стандартную терапию в течение первых 3 месяцев после трансплантации (до-рандомизированный период), а затем переставших принимать циклоспорин.

В период, когда пациент не принимал циклоспорин, были произведены корректировки доз сиролимуса таким образом, чтобы достичь транзиторной концентрации сиролимуса в цельной крови в диапазонах от 20 до 30 ng/mL к 12-у месяцу, и затем от 15 до 25 ng/mL (по результатам теста IMx Sirolimus). Через 3 месяца 430 пациентов были рандомизированы пополам или в группу терапии циклоспорином в сочетании с сиролимусом, или в группу сиролимуса как поддерживающего режима после отмены циклоспорина. В ходе дальнейшей оценки данных, полученных в тесте IMx Sirolimus, было установлено, что к 4 - 12 месяцу после трансплантации средняя транзиторная концентрация сиролимуса в цельной крови составила 10.7 ng/mL (диапазон 6.5 - 15.0 ng/mL [от 10-го до 90-го перцентиля]) для группы, принимавшей сиролимус и циклоспорин (n=215), и 23.3 ng/mL (диапазон 16.9 - 29.3 ng/mL [от 10-го до 90-го перцентиля]) для группы, где терапия циклоспорином была отменена (n=215).

■ СПЕЦИФИЧЕСКИЕ РАБОЧИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Воспроизводимость

Воспроизводимость теста ARCHITECT Sirolimus составляет $\leq 10\%$ общего КВ.

Было проведено исследование с использованием теста ARCHITECT Sirolimus в соответствии с рекомендациями документа EP5-A2 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI, бывший NCCLS).¹⁸ Контроль Abbott Immunosuppressant-MCC (уровни 1 и 2) и пять панелей цельной крови были протестированы с использованием двух серий реагентов в двух повторах, дважды в день, в течение 20 дней, на двух анализаторах. На протяжении всего исследования использовалась отдельная калибровочная кривая для каждой серии реагента. Данные исследования приведены в таблице ниже.*

Образец	Анализа-тор	Серия реагента	Кол-во	Среднее (ng/mL)	Внутри серии		Всего	
					СКО	%КВ	СКО	%КВ
Уровень 1	1	1	80	3.8	0.1	3.0	0.3	7.7
Уровень 1	2	2	80	3.6	0.1	3.6	0.2	6.8
Уровень 2	1	1	80	13.2	0.3	2.6	0.6	4.6
Уровень 2	2	2	80	12.1	0.3	2.4	0.7	5.5
Панель 1	1	1	80	8.1	0.2	2.6	0.4	5.2
Панель 1	2	2	80	7.8	0.2	3.0	0.4	5.2
Панель 2	1	1	80	15.3	0.3	2.3	0.7	4.8
Панель 2	2	2	80	14.7	0.4	3.0	0.8	5.4
Панель 3	1	1	80	5.0	0.2	3.1	0.2	4.9
Панель 3	2	2	80	4.8	0.2	3.5	0.3	5.7
Панель 4	1	1	80	11.2	0.4	4.0	0.5	4.9
Панель 4	2	2	80	10.7	0.3	2.6	0.6	5.3
Панель 5	1	1	80	21.9	0.5	2.3	0.8	3.7
Панель 5	2	2	80	20.9	0.7	3.2	1.1	5.2

* Репрезентативные данные. Результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться от приведенных данных.

Открытие

Тест ARCHITECT Sirolimus разработан так, чтобы иметь средний выход $100 \pm 10\%$ от ожидаемого значения.

Было проведено исследование, в котором известные концентрации сиролимуса добавлялись к 15 аликватам образцов цельной крови. Концентрация сиролимуса определялась с использованием теста ARCHITECT Sirolimus, после чего рассчитывался полученный процент выхода. Данные исследования приведены в таблице ниже.*

Образец	Эндогенная концентрация (ng/mL)	Добавленный сиролимус (ng/mL)	Измеренная концентрация (ng/mL)	% выхода ^a
A	0.0	3.0	2.7	90
B	0.0	3.0	2.9	97
C	0.0	3.0	2.9	97
D	0.0	3.0	2.7	90
E	0.0	3.0	2.5	83
Среднее значение выхода				91%
A	0.0	21.0	19.2	91
B	0.0	21.0	19.0	90
C	0.0	21.0	19.9	95
D	0.0	21.0	19.5	93
E	0.0	21.0	19.9	95
Среднее значение выхода				93%
A	0.0	27.0	23.2	86
B	0.0	27.0	25.8	96
C	0.0	27.0	24.4	90
D	0.0	27.0	26.1	97
E	0.0	27.0	27.8	103
Среднее значение выхода				94%

$$a \% \text{ выхода} = \frac{\text{Измеренная концентрация}}{\text{Эндогенная концентрация} + \text{Добавленный сиролимус}} \times 100$$

* Репрезентативные данные. Результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться от приведенных данных.

Линейность при разведении

Тест ARCHITECT Sirolimus разработан так, чтобы иметь средний выход $100 \pm 10\%$ от ожидаемых значений для разведенных образцов.

Было проведено исследование линейности разведения путем разведения образцов цельной крови с высокими концентрациями сиролимуса при применении калибратора А из набора ARCHITECT Сиролимус калибраторов (ARCHITECT Sirolimus Calibrators). Для каждого разведения образца определялась концентрация сиролимуса и был рассчитан средний процент (%) выхода. Данные исследования приведены в таблице ниже.*

Образец	Коэффициент разведения	Наблюдаемая концентрация (ng/mL)	Рассчитанная концентрация ^a (ng/mL)	% выхода ^b
1	Неразведенный	27.8	---	---
	1:1.11	24.3	27.0	97
	1:1.25	21.2	26.5	95
	1:1.43	20.4	29.2	105
	1:1.67	17.7	29.6	106
	1:2.50	11.9	29.8	107
	1:5.00	6.6	33.0	119
	1:10.00	3.3	33.0	118
2	Неразведенный	25.3	---	---
	1:1.11	23.6	26.2	104
	1:1.25	18.6	23.3	92
	1:1.43	17.9	25.6	101
	1:1.67	14.5	24.2	96
	1:2.50	9.9	24.8	98
	1:5.00	5.1	25.5	100
	1:10.00	2.7	27.0	109
3	Неразведенный	29.9	---	---
	1:1.11	26.2	29.1	97
	1:1.25	21.6	27.0	90
	1:1.43	19.8	28.3	95
	1:1.67	17.4	29.1	97
	1:2.50	11.6	29.0	97
	1:5.00	6.3	31.5	105

Образец	Коэффициент разведения	Наблюдаемая концентрация (ng/mL)	Рассчитанная концентрация ^a (ng/mL)	% выхода ^b
	1:10.00	3.2	32.0	107
Среднее значение выхода: 102				

^a Рассчитанная концентрация = Наблюдаемая концентрация x Фактор разведения

$$^b \% \text{ выхода} = \frac{(\text{Наблюдаемая концентрация} \times \text{Фактор разведения})}{\text{Наблюдаемая концентрация неразведенного образца}} \times 100$$

* Репрезентативные данные. Результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться от приведенных данных.

Чувствительность

Предел обнаружения теста ARCHITECT Sirolimus разработан так, чтобы составлять ≤ 1 ng/mL, что ниже сообщаемого диапазона теста ARCHITECT Sirolimus. Предел обнаружения теста ARCHITECT Sirolimus, определенный как значение концентрации, на два стандартных отклонения превышающее значения калибратора А из набора ARCHITECT Сиролимус калибраторов (ARCHITECT Sirolimus Calibrators) (0.0 ng/mL), был рассчитан на уровне 0.3 ng/mL* при 95%-м доверительном интервале (на основе исследования при n=24 серии, 10 повторах калибратора А и 4 повторах калибратора В в каждой серии).

* Репрезентативные данные. Результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться от приведенных данных.

Функциональная чувствительность

Функциональная чувствительность теста ARCHITECT Sirolimus разработана так, чтобы составлять ≤ 2 ng/mL, что ниже сообщаемого диапазона теста ARCHITECT Sirolimus. Было проведено исследование, в котором к образцам цельной крови добавляли сиролимус до приблизительных уровней концентрации от 0.1 до 5.3 ng/mL. Эти образцы тестировали в 10 повторах, дважды в день, в течение пяти дней, с использованием одной серии реагента и одной серии калибратора, в общей сложности 100 повторов на каждую панель. Были рассчитаны значения общих % KB и затем соотнесены со средней концентрацией. На основе полученных данных была построена кривая обратной зависимости. Также была рассчитана функциональная чувствительность как концентрация, соответствующая 20%-у уровню KB на экспериментальной кривой. У верхней границы 95%-го доверительного интервала наименьшее значение в тесте ARCHITECT Sirolimus, демонстрирующее 20% KB, составило 0.7 ng/mL.*

* Репрезентативные данные. Результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться от приведенных данных.

Специфичность

Было проведено исследование с использованием теста ARCHITECT Sirolimus в соответствии с рекомендациями документа EP7-A2 CLSI.¹⁹ К аликватам образцов цельной крови добавили сиролимус с целью получить концентрации в диапазоне от 5 до 22 ng/mL. К этим пяти образцам добавили кросс-реактивный раствор. Данные исследования приведены в таблице ниже.*

В тесте ARCHITECT Sirolimus были исследованы ВЭЖХ фракции с определяемыми видами метаболитов сиролимуса, обнаруженными в образцах цельной крови человека. Коммерческие очищенные метаболиты сиролимуса не доступны для исследования кросс-реактивности. Метаболиты сиролимуса были подготовлены *in vitro* путем инкубации сиролимуса с CYP450-3A4. Исходная смесь была очищена с помощью нормально-фазовой хроматографии на колонке с силикагелевым носителем, с последующей второй фракционацией с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ.

Метаболит	Добавленный объем (ng/mL)	Выявленное среднее превышение концентрации (ng/mL, n=5)	% Кросс-реактивности ^a
F2 (41-0-деметил-гидроксил-сиролимус)	10	0.87 ^b	8.7
F3 (41-0-деметил-гидроксил-сиролимус; 7-0-деметил-сиролимус)	3	0.12 ^b	7.6
F4 (11-гидроксил-сиролимус)	10	3.7	36.8
F5 (41-0-деметил-сиролимус)	10	2.0	20.3

^a Кросс-реактивность оценивается как интерференция с сиролимусом в образцах цельной крови.

^b Концентрация ниже сообщаемого диапазона теста ARCHITECT Sirolimus.

* Репрезентативные данные. Результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться от приведенных данных.

Интерференция

Тест ARCHITECT Sirolimus разработан так, чтобы иметь средний выход $100 \pm 10\%$ при наличии фармацевтических препаратов и потенциально интерферирующих веществ, указанных ниже.

Была оценена потенциальная интерференция в соответствии с рекомендациями документа EP7-A2 CLSI.¹⁹ В образцы цельной крови добавлялись различные препараты и потенциально интерферирующие вещества (триглицериды, гематокрит, билирубин, общий белок, холестерин, мочевая кислота, НАМА и ревматоидный фактор [RF]) при уровнях, указанных в следующих таблицах. Средний выход, измеренный во время исследования, был в диапазоне от 95 до 106%.*

Исследуемое вещество	Концентрация тестируемого вещества	Исследуемое вещество	Концентрация тестируемого вещества
Ацетаминофен	200 µg/mL	Канамицина В сульфат	60 µg/mL
Ацикловир	15 µg/mL	Кетоконазол	50 µg/mL
Аллопуринол	50 µg/mL	Лабеталол	17.1 µg/mL
Амикацин*2H ₂ O	150 µg/mL	Лидокаин	60 µg/mL
Амфотерицин В	5.8 µg/mL	Ловастатин	20 µg/mL
Апрезолин	9.6 µg/mL	Миноксидил	60 µg/mL
Азотиоприн	10 µg/mL	Микофеноловая кислота	25 µg/mL
Бромкриптин	1.5 µg/mL	Глюкуронид микофеноловой кислоты	1800 µg/mL
Карбамазепин	120 µg/mL	N-ацетил-прокаионамид	100 µg/mL
Цефтриаксон	840 µg/mL	Надолол	1.2 µg/mL
Хлорамфеникол	250 µg/mL	Никардипин	0.5 µg/mL
Хлорохин	1.5 µg/mL	Пенициллин G Na+	100 µg/mL
Циметидин	100 µg/mL	Фенобарбитал	150 µg/mL
Ципрофлоксацин	7.4 µg/mL	Фенитоин	100 µg/mL
Клонидин	0.01 µg/mL	Празозин	25 µg/mL
Колхицин	0.09 µg/mL	Преднизолон	100 µg/mL
Кортизон	1.2 µg/mL	Преднизон	100 µg/mL
Циклоспорин	3.2 µg/mL	Примидон	100 µg/mL
Дигитоксин	0.08 µg/mL	Пробукол	600 µg/mL
Дигоксин	0.0048 µg/mL	Прокаионамид	100 µg/mL
Дилтиазем	0.04 µg/mL	Пропранолол	5 µg/mL
Дизопирамид	30 µg/mL	Хинидин	50 µg/mL
Эритромицин	200 µg/mL	Ранитидин	200 µg/mL
Флуконазол	75 µg/mL	Рифампин	50 µg/mL
Флуцитозин	240 µg/mL	Спектиномицин	100 µg/mL
5-Фторцитозин	40 µg/mL	Такролимус	0.06 µg/mL
Фуросемид	20 µg/mL	Тиклопидин	150 µg/mL
Ганцикловир	100 µg/mL	Тобрамицин	20 µg/mL
Гемфиброзил	100 µg/mL	Триметоприм	40 µg/mL
Гентамицин	120 µg/mL	Вальпроевая кислота	144.2 µg/mL
Гидрокортизон	1.2 µg/mL	Ванкомицин	60 µg/mL

Исследуемое вещество	Концентрация тестируемого вещества	Исследуемое вещество	Концентрация тестируемого вещества
Итраконазол	50 µg/mL	Верапамил	10 µg/mL
Канамидина А сульфат	60 µg/mL		
Потенциально-интерферирующее вещество		Концентрация	
Триглицериды		1500 mg/dL	
Гематокрит		≤ 25%, ≥ 55%	
Билирубин		40 mg/dL	
Общий белок		3 g/dL	
Общий белок		12 g/dL	
Холестерин		500 mg/dL	
Мочевая кислота		20 mg/dL	
НАМА		14.5 – 340 ng/mL	
RF		20.9 – 445 IU/mL	

* Репрезентативные данные. Результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться от приведенных данных.

Сравнение методов

Тест ARCHITECT Sirolimus разработан так, чтобы иметь коэффициент корреляции ≥ 0.90 для образцов с концентрацией от 2 до 30 ng/mL при сравнении с тестом IMx Sirolimus. Было проведено исследование с использованием образцов цельной крови, хранившихся при температуре -10°C или ниже, от пациентов, перенесших пересадку почки и проходящих терапию сиролимусом, в ходе которого был проведен анализ регрессии методом Passing-Bablok²⁰. Данные исследования приведены в таблице ниже.*

ARCHITECT Sirolimus в сравн. с IMx Sirolimus			
Кол-во наблюдений	Пересечение (95% ДИ) ^a	Наклон (95% ДИ)	Коэффициент корреляции
168	0.12 (-0.38 - 0.47)	1.05 (1.00 - 1.11)	0.94

^a Доверительный интервал (ДИ)

Диапазон концентрации образцов (ARCHITECT):

2.1 ng/mL - 29.7 ng/mL

Диапазон концентрации образцов (IMx):

1.8 ng/mL - 29.6 ng/mL

* Репрезентативные данные. Такие переменные, как размер выборки и обследуемая популяция, могут влиять на корреляцию теста, поэтому результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться от приведенных данных. Было проведено дополнительное тестирование образцов методом ЖХ/МС/МС, в ходе которого анализ регрессии проводился с использованием метода Passing-Bablok²⁰. Данные исследования приведены в таблице ниже.*

ARCHITECT Sirolimus в сравн. с ЖХ/МС/МС			
Кол-во наблюдений	Пересечение (95% ДИ)	Наклон (95% ДИ)	Коэффициент корреляции
167	-0.37 (-0.89 - 0.12)	1.18 (1.11 - 1.27)	0.91

Диапазон концентрации образцов (ARCHITECT):

2.1 ng/mL - 29.7 ng/mL

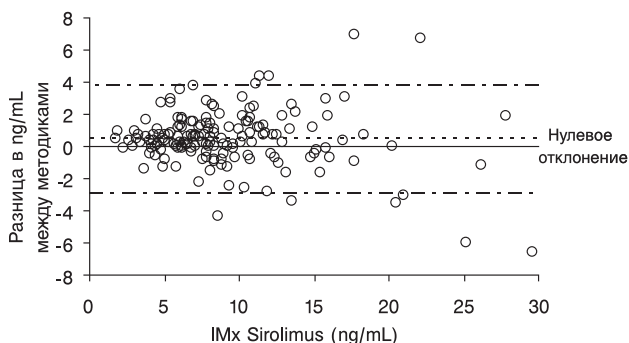
Диапазон концентрации образцов (ЖХ/МС/МС):

1.65 ng/mL - 29.1 ng/mL

* Репрезентативные данные. Такие переменные, как размер выборки и обследуемая популяция, могут влиять на корреляцию теста, поэтому результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться от приведенных данных. Был проведен анализ отклонений между тестами ARCHITECT Sirolimus и IMx Sirolimus на тех же 168 образцах цельной крови человека, собранных в EDTA, диапазоне от 2 до 30 ng/mL. Следующие репрезентативные данные демонстрируют разницу между этими двумя тестами. Средняя разница в отклонении в ng/mL между тестами ARCHITECT Sirolimus и IMx Sirolimus в соответствии с данными исследования составила 0.46 ng/mL.

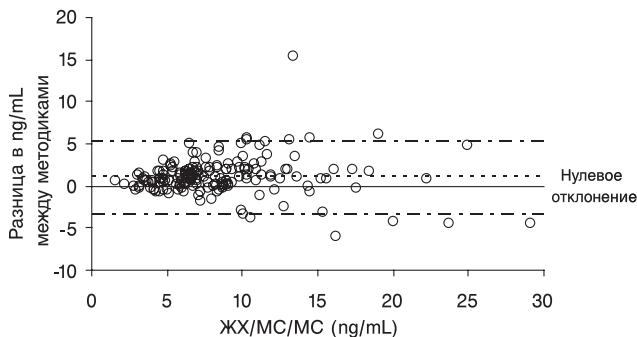
95%-й доверительный интервал разницы в отклонении в ng/mL составляет от 0.20 ng/mL до 0.72 ng/mL. Результаты исследования приведены ниже.

Разница в отклонении в ng/mL между ARCHITECT Sirolimus и IMx Sirolimus



Был проведен анализ отклонений между тестом ARCHITECT Sirolimus и методом ЖХ/МС/МС на тех же 167 образцах цельной крови человека, собранных в EDTA, диапазоне от 2 до 30 ng/mL. Следующие репрезентативные данные демонстрируют разницу между этими двумя тестами. Средняя разница в отклонении в ng/mL между тестами ARCHITECT Sirolimus и методом ЖХ/МС/МС в данном исследовании составила 1.08 ng/mL. 95%-й доверительный интервал разницы в отклонении в ng/mL составляет от 0.74 ng/mL до 1.42 ng/mL. Результаты исследования приведены ниже.

Разница в отклонении в ng/mL между ARCHITECT Sirolimus и ЖХ/МС/МС



* Репрезентативные данные. Результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться от приведенных данных.

БИБЛИОГРАФИЯ

- MacDonald A, Scarola J, Burke JT, et al. Clinical pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of sirolimus. *Clin Ther* 2000;22(Suppl B):B101-B121.
- Oberbauer R, Kreis H, Johnson RW, et al. Long-term improvement in renal function with sirolimus after early cyclosporine withdrawal in renal transplant recipients: 2-year results of the rapamune maintenance regimen study. *Transplantation* 2003;76(2):364-370.
- Sehgal SN, Baker H, Vézina C. Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic: II. Fermentation, isolation and characterization. *J Antibiot* 1975;28(10):727-732.
- Shaw LM, Kaplan B, Brayman KL. Introduction and overview - advances in therapeutic drug monitoring for immunosuppressants: a review of sirolimus. *Clin Ther* 2000;22(Suppl B):B1-B13.
- Mahalati K, Kahan BD. Clinical pharmacokinetics of sirolimus. *Clin Pharmacokinet* 2001;40(8):573-585.
- Rapamune [package insert]. Philadelphia, PA: Wyeth Laboratories; 2006.
- Zimmerman JJ, Kahan BD. Pharmacokinetics of sirolimus in stable renal transplant patients after multiple oral dose administration. *J Clin Pharmacol* 1997;37(5):405-415.
- Holt DW, McKeown DA, Lee TD, et al. The relative proportions of sirolimus metabolites in blood using HPLC with mass-spectrometric detection. *Transplant Proc* 2004;36(10):3223-3225.
- Salm P, Taylor PJ, Pillans PI. Analytical performance of microparticle enzyme immunoassay and HPLC-tandem mass spectrometry in the determination of sirolimus in whole blood. *Clin Chem* 1999;45(12):2278-2280.

10. Maleki S, Graves S, Becker S, et al. Therapeutic monitoring of sirolimus in human whole-blood samples by high-performance liquid chromatography. *Clin Ther* 2000;22(Suppl B):B25-B37.
11. US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, 29 CFR Part 1910.1030, Bloodborne pathogens.
12. US Department of Health and Human Services. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. 5th ed. Washington, DC: US Government Printing Office; December 2009.
13. World Health Organization. *Laboratory Biosafety Manual*. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2004.
14. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline—Fourth Edition*. CLSI Document M29-A4. Wayne, PA: CLSI; 2014.
15. Boscatto LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988;34(1):27-33.
16. Primus FJ, Kelley EA, Hansen HJ, et al. "Sandwich"-type immunoassay of carcinoembryonic antigen in patients receiving murine monoclonal antibodies for diagnosis and therapy. *Clin Chem* 1988;34(2):261-264.
17. Schroff RW, Foon KA, Beatty SM, et al. Human anti-murine immunoglobulin responses in patients receiving monoclonal antibody therapy. *Cancer Res* 1985;45(2):879-885.
18. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). *Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline—Second Edition*. NCCLS Document EP5-A2. Wayne, PA: NCCLS; 2004.
19. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline—Second Edition*. CLSI Document EP7-A2. Wayne, PA: CLSI; 2005.
20. Passing H, Bablok W. A new biometrical procedure for testing the equality of measurements from two different analytical methods. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part I. *J Clin Chem Clin Biochem* 1983;21(11):709-720.

Используемые символы

Символы ISO 15223	
	См. инструкцию по применению
	Изготовитель
	Достаточно для
	Температурный диапазон
	Использовать до/Срок годности
IVD	Медицинское изделие для диагностики <i>In Vitro</i>
LOT	Номер серии
REF	Каталожный номер
SN	Серийный номер

Другие символы

ASSAY DILUENT	Разбавитель теста
CENTRIFUGE	Центрифуга
CENTRIFUGE TUBES	Центрифужные пробирки
CONJUGATE	Конъюгат
CONTROL NO.	Контрольный номер
DISTRIBUTED IN THE USA BY	Дистрибьютор в США
INFORMATION FOR USA ONLY	Информация только для США
MICROPARTICLES	Микрочастицы
PRE-TRIGGER SOLUTION	Раствор пре-триггера
PRODUCED FOR ABBOTT BY	Произведено для Abbott
PRODUCT OF USA	Страна происхождения: США
REACTION VESSELS	Реакционные ячейки
REAGENT LOT	Серия реагента
REPLACEMENT CAPS	Заменяемые крышки
SAMPLE CUPS	Чашечки для образцов

Другие символы

SEPTUM	Предохранительные крышки
TRIGGER SOLUTION	Раствор триггера
WARNING: SENSITIZER	Предупреждение: Может вызывать аллергическую реакцию.
WASH BUFFER	Промывающий буфер

Формат чисел:

- В качестве разделителя тысяч используется пробел (пример: 10 000 образцов).
- В качестве разделителя десятичных знаков используется точка (пример: 3.12%).

ARCHITECT, Chemiflex, IMx и соответствующие торговые знаки являются торговыми марками компании Abbott. Другие торговые марки являются собственностью соответствующих владельцев.

Abbott Ireland
Diagnostics Division
Finisklin Business Park
Sligo
Ireland
+353-71-9171712



PRODUCED FOR ABBOTT BY

Fujirebio Diagnostics, Inc.
201 Great Valley Parkway
Malvern, Pennsylvania 19355, USA

DISTRIBUTED IN THE USA BY

Abbott Laboratories
Abbott Park, IL 60064 USA

Сервисная поддержка: Обращайтесь к своему местному представителю или смотрите контактную информацию для вашей страны на сайте www.corelaboratory.abbott

Редакция: май 2022 г.

©2006, 2022 Abbott Laboratories



Авторизованный представитель изготовителя на территории России и других стран СНГ:

ООО "Эбботт Лэбораториз", 125171, Россия, г. Москва,
Ленинградское шоссе, 16А, строение 1,
Тел: +7 (495) 258 42 80; факс: +7 (495) 258 42 81



ARCHITECT

ARCHITECT Такролимус реагент (ARCHITECT Tacrolimus reagent)

REF 1L77-25



ru
Tacrolimus
1L77
G65004R12
B1L77R

См. выделенные изменения. Редакция: декабрь 2022 г.

Необходимо точно следовать инструкциям. При отклонении от инструкций надежность результатов теста не гарантируется.

НАЗВАНИЕ

ARCHITECT Такролимус реагент (ARCHITECT Tacrolimus reagent)

НАЗНАЧЕНИЕ

Тест ARCHITECT Tacrolimus является хемилюминесцентным иммуноанализом на микрочастицах (СМИА) для количественного определения такролимуса в цельной крови человека на системе ARCHITECT iSystem.

Тест ARCHITECT Tacrolimus используется в качестве вспомогательного средства при лечении пациентов, перенесших пересадку печени или почки, которым назначена терапия такролимусом.^{1, 2}

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ТЕСТА

Такролимус является иммунодепрессивным препаратом, открытым в 1984 году компанией Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd. Препарат продемонстрировал свою эффективность при лечении реакции отторжения органов после проведения трансплантации. Были опубликованы результаты испытаний с пересадкой печени³ и почки.^{4, 5} На данный момент клинические исследования по различным показаниям продолжаются.

Такролимус связывается с семейством белков, именуемым белками, связывающими FK506 (такролимус) (FKBP - FK-связывающий белок).^{6, 7} Образование более крупного пентамерного комплекса, состоящего из FKBP, такролимуса, калмодулина и кальциневринов А и В, ведет к ингибированию фосфатазной активности кальциневрина.⁸ Действие факторов транскрипции, требующих дефосфорилирования для транспортировки к ядру клетки, таким образом ингибируется и провоцирует блокировку пролиферации и функционирования Т-клеток.

Такролимус можно применять внутривенно или перорально. Абсорбция из желудочно-кишечного тракта неровная и нерегулярная.⁹ Исследования фармакокинетики такролимуса показали, что между пациентами, перенесшими операцию по пересадке органов, существуют большие внутри- и меж-индивидуальные различия в кинетике.^{10, 11}

Исследования фармакокинетики также показали, что цельная кровь является более подходящей средой, чем плазма крови для выявления фармакокинетических характеристик такролимуса. Такролимус связывается с белками, преимущественно с альбумином и α-1-кислотным гликопротеином, а также активно связывается с эритроцитами. Распределение такролимуса между цельной кровью и плазмой крови зависит от ряда факторов, например, гематокрита, температуры отделения плазмы крови, концентрации препарата и концентрации белка в плазме крови. В исследовании, проводившемся в США, соотношение концентраций в цельной крови и плазме крови находится в диапазоне от 12 до 67 (средняя величина - 35).¹² Такролимус эффективно метаболизируется в микросомах печени и тонкой кишки, используя ферменты цитохрома Р-450.¹³ Было выявлено девять различных метаболитов такролимуса; несколько метаболитов было найдено и протестировано в цельной крови.¹⁴⁻¹⁸

Применение такролимуса связано с серьезными токсическими побочными эффектами, в основном с нефротоксичностью.^{19, 20} В настоящее время не установлено, является ли нефротоксичность такролимуса результатом действия самого препарата, его метаболитов или комбинации того и другого. К другим побочным эффектам относятся нейротоксичность, гипертония, бессонница и тошнота.²¹

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ПРОЦЕДУРЫ

Тест ARCHITECT Tacrolimus является отложенным одноступенчатым иммуноанализом для количественного определения такролимуса в цельной крови человека на основе технологии СМИА с применением гибких протоколов анализа, именуемой Chemiflex.

До начала автоматизированных операций на системе ARCHITECT осуществляется ручная предварительная обработка образца, в ходе которой образец цельной крови экстрагируется с помощью реагента преципитации и центрифугируется. Супернатант декантируется в Пробирки предварительной обработки транспланта для определения in vitro концентрации иммуносупрессантов (Transplant Pretreatment Tubes), которая помещается в систему ARCHITECT iSystem.

1. Смешиваются образец, дилуэнт теста и парамагнитные частицы, сенсibilизированные антителами к такролимусу, для создания реакционной смеси. Такролимус, присутствующий в образце, связывается с микрочастицами, сенсibilизированными антителами к такролимусу.
2. Позднее в реакционную смесь добавляется акридин-меченый конъюгат такролимуса. Такролимус акридин-меченого конъюгата конкурирует за свободные центры связывания микрочастиц.
3. После инкубации и промывки к реакционной смеси добавляются растворы пре-триггера и триггера.
4. Получаемая в результате хемилюминесцентная реакция измеряется в относительных световых единицах (RLU). Между количеством такролимуса, присутствующим в образце, и RLU, детектированными оптикой системы ARCHITECT iSystem, существует обратная зависимость.

Подробную информацию о системе и технологии анализа см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 3.

РЕАГЕНТЫ

Содержимое набора

ARCHITECT Такролимус реагент (ARCHITECT Tacrolimus reagent)
1L77

REF	1L77-25
	100
MICROPARTICLES	1 x 6.6 mL
CONJUGATE	1 x 7.8 mL
ASSAY DILUENT	1 x 8.9 mL

REF	1L77-25
	100
MICROPARTICLES Микрочастицы, сенсibilизированные антителами к такролимусу (мышинными, моноклональными), в EDTA-буфере с протеиновым (бычьим) стабилизатором. Минимальная концентрация: 0.09% твердого вещества. Консерванты: азид натрия и ProClin 950.	
CONJUGATE Акридин-меченый конъюгат такролимуса в цитратном буфере с протеиновым (бычьим) стабилизатором. Минимальная концентрация: 5.0 ng/mL. Консервант: ProClin 300.	
ASSAY DILUENT Дилуент теста, содержащий MES-буфер и хлорид натрия. Консерванты: ProClin 950 и ProClin 300.	

Другие реагенты

PRE-TRIGGER SOLUTION	Раствор Пре-триггера ARCHITECT Pre-Trigger Solution, содержащий 1.32% (вес/объем) перекиси водорода.
TRIGGER SOLUTION	Раствор Триггера ARCHITECT Trigger Solution, содержащий 0.35 N гидроксида натрия.
WASH BUFFER	Промывающий буфер ARCHITECT Wash Buffer, содержащий забуференный фосфатом физиологический раствор. Консерванты: противомикробные препараты.

Предупреждения и меры предосторожности

- **IVD**
- Для диагностики *In Vitro*

Меры предосторожности

ВНИМАНИЕ: Данный продукт предполагает работу с образцами, полученными от человека. Рекомендуется считать все материалы, полученные от человека, потенциально инфекционными и обращаться с ними в соответствии со Стандартом по обращению с гемоконтактными патогенами, разработанным Управлением США по охране труда и промышленной гигиене (OSHA). При работе с материалами, содержащими или предположительно содержащими инфекционные агенты, следует соблюдать правила биологической безопасности, уровень 2, или другие соответствующие правила биологической безопасности.²²⁻²⁵

Следующие предупреждения и меры предосторожности относятся к: MICROPARTICLES	
ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ	Содержит метилизотиазолы и азид натрия.
H317	Может вызывать аллергическую кожную реакцию.
EUN032	При контакте с кислотами образуется высокотоксичный газ.
Предотвращение	
P261	Избегать вдыхания тумана/паров/аэрозолей.
P272	Не выносить загрязненную одежду с рабочего места.
P280	Пользоваться защитными перчатками/защитной одеждой/средствами защиты глаз.
Реагирование	
P302+P352	ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ: Промыть большим количеством воды.
P333+P313	При раздражении кожи или появлении сыпи: Обратиться к врачу.

P362+P364	Снять загрязненную одежду и выстирать ее перед использованием.
Утилизация	
P501	Утилизируйте содержимое/контейнер как эпидемиологически опасные отходы в соответствии с локальными санитарно-эпидемиологическими требованиями.
Следующие предупреждения и меры предосторожности относятся к: CONJUGATE и ASSAY DILUENT	
ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ	Содержит метилизотиазолы.
H317	Может вызывать аллергическую кожную реакцию.
Предотвращение	
P261	Избегать вдыхания тумана/паров/аэрозолей.
P272	Не выносить загрязненную одежду с рабочего места.
P280	Пользоваться защитными перчатками/защитной одеждой/средствами защиты глаз.
Реагирование	
P302+P352	ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ: Промыть большим количеством воды.
P333+P313	При раздражении кожи или появлении сыпи: Обратиться к врачу.
P362+P364	Снять загрязненную одежду и выстирать ее перед использованием.
Утилизация	
P501	Утилизируйте содержимое/контейнер как эпидемиологически опасные отходы в соответствии с локальными санитарно-эпидемиологическими требованиями.

Для безопасной утилизации данного продукта следует местным требованиям по утилизации химических веществ совместно с рекомендациями и данными, представленными в паспорте безопасности продукта.

Наиболее актуальную информацию об опасности см. в паспорте безопасности продукта.

Паспорта безопасности доступны на сайте www.corelaboratory.abbott или у местного представителя.

Подробную информацию о необходимых мерах предосторожности при работе анализатора см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 8.

Обращение с реагентами

- Не используйте наборы реагентов после истечения срока годности.
- **Не смешивайте реагенты одной или разных упаковок.**
- Перед первой загрузкой набора реагентов в систему необходимо перемешать содержимое флакона с микрочастицами для ресуспендирования микрочастиц, которые могли осесть на дно флакона при транспортировке. Инструкции по перемешиванию микрочастиц см. в разделе **ПРОЦЕДУРА, Процедура анализа** данной инструкции по применению.
- **НЕОБХОДИМО использовать предохранительные крышки для предотвращения испарения и контаминации реагента, а также для обеспечения целостности реагента. Достоверность результатов теста не может быть гарантирована, если предохранительные крышки не использовались в соответствии с данной инструкцией по применению.**

- Надевайте чистые перчатки при установке предохранительной крышки на вскрытый флакон с реагентом, чтобы предотвратить контаминацию.
- После помещения предохранительной крышки на вскрытый флакон с реагентом **не переворачивайте флакон**, так как это приведет к вытеканию реагента и может отразиться на результатах теста.
- Со временем на поверхности предохранительной крышки могут появиться следы высохшей жидкости. Это обычные сухие соли, не влияющие на результаты исследования.

Подробную информацию о мерах предосторожности при работе на анализаторе см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 7.

Хранение реагентов

При правильном хранении и обращении реагенты остаются стабильными до истечения срока годности.

	Температура хранения	Макс. время хранения	Дополнительные инструкции по хранению
Невскрытый/ вскрытый флакон*	2 - 8°C	До окончания срока годности	Может использоваться сразу после извлечения из места хранения с температурой 2 - 8°C. Храните в вертикальном положении.
На борту	Температура в системе	30 дней	Утилизируйте через 30 дней. Может потребоваться повторная калибровка для обеспечения максимальной стабильности реагента на борту анализатора. Подробную информацию о мониторинге времени нахождения реагентов на борту анализатора см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.

* Реагенты можно хранить как на борту системы ARCHITECT iSystem, так и вне ее. После извлечения реагентов из системы храните их в вертикальном положении при температуре 2 - 8°C (с надетыми предохранительными крышками и заменяемыми крышками). Реагенты, хранящиеся вне системы, рекомендуется хранить в фабричных лотках и упаковках для обеспечения вертикального положения. **Если флакон с микрочастицами хранился не вертикально (с надетой предохранительной крышкой) в холодильнике вне системы, набор реагентов должен быть утилизирован.** Подробную информацию о выгрузке реагентов из системы см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.

Показатели порчи реагентов

Если значение контроля выходит за пределы диапазона допустимых значений, это может свидетельствовать о порче реагентов или нарушениях технологии проведения тестирования. Результаты соответствующих тестов следует считать неверными, образцы должны быть протестированы повторно. Может потребоваться повторная калибровка теста. Информацию об устранении ошибок см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 10.

■ ПРОЦЕДУРА РАБОТЫ НА АНАЛИЗАТОРЕ

Перед проведением теста на системе ARCHITECT iSystem необходимо установить файл теста ARCHITECT Tacrolimus.

Подробную информацию об установке файла теста, просмотре и редактировании параметров анализа см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 2.

Информацию о распечатке параметров анализа см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.

Подробное описание процедур работы с системой см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT.

Альтернативные единицы измерения результата

Измените параметр "Result concentration units" для выбора альтернативной единицы.

Формула(ы) пересчета:

(Концентрация в стандартных единицах измерения результата) x (Фактор пересчета) = (Концентрация в альтернативных единицах измерения результата)

Стандартная единица измерения результата	Фактор пересчета	Альтернативная единица измерения результата
ng/mL	1,2438	nmol/L
	1.0	µg/L

■ СБОР ОБРАЗЦА И ПОДГОТОВКА К АНАЛИЗУ

Типы образцов

В данном тесте необходимо использовать только верифицированные типы образцов:

Типы образцов	Пробирки для сбора образцов
Цельная кровь	EDTA

- В анализаторе не предусмотрена опция верификации типа используемого образца. В обязанности оператора системы входит проверка типов образцов, используемых в тесте.
- Рекомендуется указывать на флаконах с образцами время сбора и последнюю дату приема терапевтического препарата.

Состояние образцов

- Не используйте образцы в следующих состояниях:
 - инактивированные нагреванием
 - образцы трупной крови или другие физиологические жидкости
 - с явной микробной контаминацией
- Рекомендуется использование одноразовых пипеток и наконечников для пипеток для предотвращения перекрестной контаминации.

Подготовка к анализу

- Следуйте указаниям производителя пробирок при работе с пробирками для сбора образцов.
- Тщательно перемешайте размороженные образцы на вортексе на низкой скорости или перевернув пробирки 10 раз. Визуально оцените образцы. Если наблюдается расслоение или стратификация, продолжайте перемешивание до тех пор, пока образцы не станут визуально однородными.
- Следуйте процедуре ручной предварительной обработки, приведенной в разделе ПРОЦЕДУРА.

Хранение образцов

Тип образца	Температура хранения	Макс. время хранения
Цельная кровь	2 - 8°C	≤ 7 дней ²⁶
	-10°C или ниже	>7 дней

Выход такролимуса в замороженных образцах цельной крови составлял > 90% через 6 месяцев при потере в 46% после 9 месяцев.¹

В целях получения согласованных результатов оттаявшие образцы необходимо тщательно перемешать.

После окончания тестирования утилизируйте все оставшиеся предварительно обработанные образцы. Тесты ARCHITECT Tacrolimus нельзя заказывать повторно. При повторном тестировании требуется повторное проведение процедуры ручной предварительной обработки, приведенной в разделе ПРОЦЕДУРА.

Транспортировка образцов

- Упаковывайте и маркируйте образцы в соответствии с государственными, федеральными и международными требованиями по транспортировке клинических образцов и инфекционных веществ.
- Не храните образцы после окончания срока годности, указанного выше.

■ ПРОЦЕДУРА

Предоставляемые материалы

- 1L77 ARCHITECT Такролимус реагент (ARCHITECT Tacrolimus reagent)
- 1L77-55 ARCHITECT Такролимус реагент для преципитации (ARCHITECT Tacrolimus Whole Blood Precipitation Reagent)
- 1P06 Пробирки предварительной обработки транспланта для определения in vitro концентрации иммуносупрессантов (Transplant Pretreatment Tubes)

Необходимые, но не предоставляемые материалы

- Файл теста ARCHITECT Tacrolimus с виртуального диска ARCHITECT iSystem e-Assay CD-ROM на сайте www.corelaboratory.abbott.
- 1L77-01 ARCHITECT Такролимус калибраторы (ARCHITECT Tacrolimus Calibrators)
- Коммерческие контроли
- Вортекс
- Лабораторная микроцентрифуга
- Полипропиленовые центрифужные пробирки, совместимые с лабораторной микроцентрифугой
- Раствор Пре-триггера ARCHITECT Pre-Trigger Solution
- Раствор Триггера ARCHITECT Trigger Solution
- Промывающий буфер ARCHITECT Wash Buffer
- Реакционные ячейки ARCHITECT Reaction Vessels
- Предохранительные крышки ARCHITECT Septum
- Заменяемые крышки ARCHITECT Replacement Caps
- Прецизионные микропипетки
- Пипетки или наконечники для пипеток (опция) для дозирования объемов, указанных на экране заказа пациента или контроля.
- Прецизионный дозатор или его эквивалент
- Наконечники Combitips на 2.5 mL или их эквивалент для использования с прецизионным дозатором

Информацию о материалах, необходимых для процедур технического обслуживания, см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 9.

Процедура ручной предварительной обработки

В тесте ARCHITECT Tacrolimus необходимо предварительно обработать вручную все образцы цельной крови пациентов, ARCHITECT Такролимус калибраторы (ARCHITECT Tacrolimus Calibrators) и коммерческие контроли.

Используйте только ARCHITECT Такролимус реагент для преципитации (ARCHITECT Tacrolimus Whole Blood Precipitation Reagent) (1L77-55).

В случае проведения процедуры ручной предварительной обработки все этапы процедуры должны быть незамедлительно выполнены в последовательном порядке.

Примечание: Если требуется разведение образца, оно должно быть проведено до начала процедуры ручной предварительной обработки. См. раздел **Процедуры разведения образцов** данной инструкции по применению.

Предупреждение: При предварительной обработке образцов в тесте на такролимус на системе ARCHITECT iSystem используйте только Пробирки предварительной обработки транспланта для определения in vitro концентрации иммуносупрессантов (Transplant Pretreatment Tubes) (кат. № 1P06). Если в тесте ARCHITECT Tacrolimus используются пробирки, отличные от Пробирок предварительной обработки транспланта для определения in vitro концентрации иммуносупрессантов (Transplant Pretreatment Tubes), это может повлиять на надежность результатов других тестов системы ARCHITECT.

Предупреждение: Все предварительно обработанные образцы (образцы пациентов, контроли или калибраторы) должны быть исследованы в течение 30 минут после их декантирования в пробирки предварительной обработки транспланта и помещения на борт системы ARCHITECT iSystem. Все образцы, исследуемые в тесте ARCHITECT Tacrolimus, должны иметь приоритетную загрузку. Приоритетная загрузка образцов предупреждает их испарение, влияющее на результаты анализа. Одновременно в систему i2000 может быть загружено не более 100 образцов для теста на такролимус. Одновременно в систему i1000 может быть загружено не более 24 образцов для теста на такролимус. Информацию о приоритетной загрузке образцов см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.

Примечание: Руководство по предварительной обработке образцов в тесте на такролимус ARCHITECT Tacrolimus Sample Pretreatment Guide со всеми этапами предварительной обработки образца также доступно по запросу в Службу сервисной поддержки ARCHITECT или от представителя компании Abbott.

Процедура ручной предварительной обработки

Внимание: Для получения оптимальных результатов теста ARCHITECT Tacrolimus точно следуйте описанным ниже этапам процедуры ручной предварительной обработки.

- Тщательно **перемешайте** каждый образец (образец пациента, калибратор или контроль), медленно переворачивая контейнер **5 - 10** раз. Перемешивание долго хранившихся образцов цельной крови может занять больше времени. Визуально убедитесь, что образец полностью перемешан.
- С использованием **прецизионной пипетки** **пипетируйте 200 µL** каждого образца в микроцентрифужную пробирку или эквивалентную полипропиленовую центрифужную пробирку (напр., с круглым дном) незамедлительно после перемешивания. Для каждого из образцов используйте разные пробирки.

Примечание: Необходимо использовать новый наконечник пипетки при аспирации каждых **200 µL** образца. Не вытирайте наконечник для пипетки. Не аспирируйте большее количество, чем требуется. Не используйте единожды использованные наконечники для пипеток в повторном тестировании. Не рекомендуется использование пипеток прямого вытеснения, предварительное смачивание наконечника и обратное пипетирование, поскольку это может спровоцировать получение кодов ошибок и снизить достоверность теста.

3а. Установите прецизионный дозатор (репипетер-пипетку) на объем 200 µL. Наполните дозатор достаточным количеством ARCHITECT Такролимус реагента для преципитации (ARCHITECT Tacrolimus Whole Blood Precipitation Reagent) из флакона, помеченного голубым цветом. Удалите воздушные пузырьки из дозатора, выпустив небольшое количество реагента преципитации в контейнер для отходов. Примечание: Не кладите наполненную репипетер-пипетку на лабораторный стол, чтобы из нее не пролился реагент. ARCHITECT Такролимус реагент для преципитации (ARCHITECT Tacrolimus Whole Blood Precipitation Reagent) сильно подвержен испарению. Для предотвращения испарения держите флакон плотно закрытым в перерывах между использованиями. 3б. Добавьте 200 µL ARCHITECT Такролимус реагента для преципитации (ARCHITECT Tacrolimus Whole Blood Precipitation Reagent) к содержимому первой центрифужной пробирки, касаясь наконечником дозатора стенки центрифужной пробирки. Предупреждение: Каждая пробирка должна быть закрыта крышкой и перемешана на вортексе непосредственно после добавления ARCHITECT Такролимус реагента для преципитации (ARCHITECT Tacrolimus Whole Blood Precipitation Reagent) и до добавления этого реагента в последующие пробирки. 3с. Закройте крышкой первую пробирку и немедленно перемешайте на вортексе. 3д. Тщательно перемешивайте на вортексе в течение 5 - 10 секунд. Используйте максимальную скорость вортекса. Предупреждение: Если не перемешать каждую пробирку на вортексе непосредственно после добавления ARCHITECT Такролимус реагента для преципитации (ARCHITECT Tacrolimus Whole Blood Precipitation Reagent), будут получены ошибочные результаты тестирования. Примечание: Визуально убедитесь, что смесь образца с реагентом преципитации однородная, ровная и гомогенная. На дне пробирки не должно быть неперемешанного осадка. Если остается неперемешанная часть образца, сместите ее, перевернув пробирку и постучав по дну, затем снова перемешайте образец на вортексе. Данное явление указывает на то, что первоначальное перемешивание на вортексе было недостаточным. Немедленное перемешивание на вортексе сокращает время формирования агрегата. Не все вортексы обеспечивают достаточное перемешивание. Повторите последовательность шагов "добавить, закрыть крышкой и перемешать на вортексе" для последующих образцов. Перемешивайте каждую пробирку в течение одинакового времени и проводите цикл "добавить, закрыть крышкой и перемешать на вортексе" до того, как вы перейдете к обработке следующей пробирки. Не добавляйте ARCHITECT Такролимус реагент для преципитации (ARCHITECT Tacrolimus Whole Blood Precipitation Reagent) во все пробирки сразу. Каждая пробирка должна быть закрыта крышкой и перемешана на вортексе непосредственно после добавления ARCHITECT Такролимус реагента для преципитации (ARCHITECT Tacrolimus Whole Blood Precipitation Reagent) и до добавления этого реагента в последующие пробирки. 4. Загрузите каждую пробирку в микроцентрифугу, следя за балансом ротора. При необходимости можно добавить для баланса пробирку. Одновременно можно центрифугировать только четное количество пробирок. Центрифугируйте пробирки в течение по меньшей мере 4 минут при > 9500 x g ОЦС или 38 500 g-минут. 5. Извлеките каждую пробирку из центрифуги и проверьте на наличие в них плотного осадка и прозрачного супернатанта.	6. Снимите крышки с каждой пробирки и декантируйте (слейте) супернатант в пробирку предварительной обработки транспланта, когда система ARCHITECT iSystem готова к загрузке образцов. Предупреждение: Не взбалтывайте осадок. Не пипетируйте супернатант, чтобы не нарушить целостность осадка. Примечание: Для каждого из образцов используйте разные пробирки предварительной обработки транспланта. Предупреждение: При предварительной обработке образцов в тесте на такролимус на системе ARCHITECT iSystem используйте только Пробирки предварительной обработки транспланта для определения in vitro концентрации иммуносупрессантов (Transplant Pretreatment Tubes) (кат. № 1P06). Если в тесте ARCHITECT Tacrolimus используются пробирки, отличные от Пробирок предварительной обработки транспланта для определения In Vitro концентрации иммуносупрессантов (Transplant Pretreatment Tubes), это может повлиять на надежность результатов других тестов системы ARCHITECT. Предупреждение: Все предварительно обработанные образцы (образцы пациентов, контроли или калибраторы) должны быть исследованы в течение 30 минут после их декантирования в пробирки предварительной обработки транспланта и помещения на борт системы ARCHITECT iSystem. Все образцы, исследуемые в тесте ARCHITECT Tacrolimus, должны иметь приоритетную загрузку. Приоритетная загрузка образцов предупреждает их испарение, влияющее на результаты анализа. Одновременно в систему i2000 может быть загружено не более 100 образцов для теста на такролимус. Одновременно в систему i1000 может быть загружено не более 24 образцов для теста на такролимус. Информацию о приоритетной загрузке образцов см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5. 7. Перемешивайте на вортексе пробирку предварительной обработки транспланта в течение 5 - 10 секунд. 8. Поместите пробирку предварительной обработки транспланта в штатив образцов ARCHITECT. Примечание: Поместите пробирку предварительной обработки транспланта таким образом, чтобы ее дно соприкасалось со штативом для образцов. После окончания тестирования утилизируйте все оставшиеся предварительно обработанные образцы. Тесты ARCHITECT Tacrolimus нельзя заказать повторно. При повторном тестировании требуется повторное проведение <u>процедуры</u> ручной предварительной обработки.
---	--

Процедура анализа

- Перед первой загрузкой набора реагентов в систему необходимо перемешать содержимое флакона с микрочастицами для ресуспендирования микрочастиц, которые могли осесть на дно флакона при транспортировке. После загрузки флакона с микрочастицами в первый раз дальнейшего перемешивания не требуется.
 - Переверните флакон с микрочастицами 30 раз.**
 - Визуально убедитесь, что микрочастицы во флаконе ресуспендированы. Если микрочастицы все еще прилипают к стенкам флакона, продолжайте переворачивать флакон до их полного ресуспендирования.
 - Если микрочастицы не ресуспендируются, НЕ ИСПОЛЬЗУЙТЕ ИХ. Обратитесь к местному представителю компании Abbott.**

- После того как микрочастицы ресуспендировались, поместите предохранительную крышку на флакон. Инструкции по помещению предохранительных крышек на флаконы см. в разделе **Обращение с реагентами** данной инструкции по применению.
- Загрузите реагенты в систему ARCHITECT iSystem.
 - Убедитесь, что присутствуют все необходимые для исследования реагенты.
 - Проверьте наличие предохранительных крышек на всех флаконах с реагентами.
- При необходимости закажите калибровку.
 - Информацию о заказе калибровок см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 6.
- Закажите тесты.
 - Информацию о заказе образцов пациентов и контролей, а также общих операционных процедурах см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.
- Из одной пробирки предварительной обработки транспланта для образцов можно сделать не более 3 повторов.
 - **Все предварительно обработанные образцы (образцы пациентов, контроли или калибраторы) должны быть протестированы в течение 30 минут после их декантирования в пробирки предварительной обработки транспланта и помещения на борт системы ARCHITECT iSystem.**
 - **Все образцы, исследуемые в тесте ARCHITECT Tacrolimus, должны иметь приоритетную загрузку. Приоритетная загрузка образцов предупреждает их испарение, влияющее на результаты анализа. Одновременно в систему i2000 может быть загружено не более 100 образцов для теста на такролимус.** Одновременно в систему i1000 может быть загружено не более 24 образцов для теста на такролимус. Информацию о приоритетной загрузке образцов см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.
 - Работая с пробиркой предварительной обработки транспланта, используйте мерную риску для обеспечения достаточного объема образца пациента в тесте ARCHITECT Tacrolimus.
- Подготовьте калибраторы и контроли.
 - См. процедуру ручной предварительной обработки, приведенную в разделе **ПРОЦЕДУРА**.
- Загрузите предварительно обработанные образцы.
 - Информацию о загрузке образцов см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.
- Нажмите РАБОТА.
- Дополнительную информацию о принципах работы см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 3.
- Для достижения оптимальных рабочих характеристик важно следовать стандартным процедурам технического обслуживания в соответствии с Руководством по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 9. Если правила работы в вашей лаборатории требуют более частого технического обслуживания, следуйте принятой практике.

Процедуры разведения образцов

Образцы со значением такролимуса, превышающими 30.0 ng/mL, помечены кодом "> 30.0 ng/mL" и могут быть разведены с использованием процедуры ручного разведения.

Процедура ручного разведения

Рекомендуемое разведение: 1:2

Образцы необходимо развести перед предварительной обработкой.

1. Добавьте 150 µL образца пациента к 150 µL калибратора А из набора ARCHITECT Такролимус калибраторов (ARCHITECT Tacrolimus Calibrators), затем приступайте к выполнению процедуры ручной предварительной обработки, приведенной в разделе **ПРОЦЕДУРА**.
2. Оператор должен ввести фактор разведения в экраны заказа пациента или контроля. Система будет использовать данный фактор разведения для автоматического расчета концентрации образца до разведения и сообщения результата. Данный результат (до введения фактора разведения) должен составлять > 3.0 ng/mL.

Подробную информацию о заказе разведений см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.

Калибровка

- Протестируйте калибраторы А - F в дубле. Калибраторы должны иметь приоритетную загрузку.
- Для проведения калибровки на системе ARCHITECT iSystem требуется только по одному предварительно обработанному образцу каждого калибратора из набора ARCHITECT Такролимус калибраторов (ARCHITECT Tacrolimus Calibrators). Это обеспечивает достаточный объем для проведения исследования каждого калибратора в двух повторах. Для оценки калибровки теста необходимо протестировать по одному контролю каждого уровня. Убедитесь, что значения контролей находятся в пределах диапазона допустимых значений, указанных в соответствующей инструкции по применению.
- Диапазон калибровки: 0.0 - 30.0 ng/mL.
- После принятия и сохранения результатов калибровки теста ARCHITECT Tacrolimus все последующие образцы можно тестировать без предварительной калибровки, кроме тех случаев, когда:
 - Используется набор реагентов с новым номером серии или
 - Значения контролей выходят за рамки диапазона допустимых значений.
- Подробное описание процедуры калибровки см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 6.

Процедуры контроля качества

Рекомендуемые требования по контролю качества теста ARCHITECT Tacrolimus заключаются в тестировании по одному контролю всех уровней каждые 24 часа, то есть каждые сутки эксплуатации. Соблюдайте правила вашей лаборатории, если они требуют более частого использования контролей для проверки результатов тестов.

Для проведения данных процедур подходят коммерческие контроли.

Дополнительные контроли следует тестировать в соответствии с местными, государственными и/или федеральными законами или аккредитационными требованиями и политикой контроля качества вашей лаборатории.

Каждой лаборатории рекомендуется самостоятельно устанавливать собственные диапазоны контролей, чтобы контролировать приемлемые рабочие характеристики теста. Если значение контроля выходит за рамки указанного диапазона, сопряженные результаты тестирования образцов следует считать недействительными. Необходимо провести повторное тестирование. Может потребоваться повторная калибровка теста.

Подтверждение заявленных характеристик теста

Протоколы для подтверждения заявленных в инструкции по применению характеристик теста см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Приложение В. Тест ARCHITECT Tacrolimus принадлежит к методологической группе 6.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для получения калибровочной кривой в тесте ARCHITECT Tacrolimus используется четырехпараметрический логистический метод аппроксимации кривой (4PLC, Y-взвешенная кривая).

Флажки

Результаты некоторых тестов могут сопровождаться информацией в поле "Флажки". Описание флажков, которые могут появляться в этом поле, см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.

Диапазон измерений (сообщаемый диапазон)

Диапазон измерений теста ARCHITECT Tacrolimus составляет от 2 ng/mL (минимальное сообщаемое значение на основе функциональной чувствительности) до 30 ng/mL.

ОГРАНИЧЕНИЯ ПРОЦЕДУРЫ

- Результаты теста следует интерпретировать в совокупности с другими данными, напр., симптомами, результатами других тестов и клиническими проявлениями.
- Если результаты теста на такролимус не соответствуют клинической картине, рекомендуется провести дополнительное тестирование.
- Концентрация такролимуса в том или ином образце, установленная с использованием тестов различных производителей, может варьироваться вследствие различий применяемых методик и специфичности реагентов.
- Иммуноанализы не специфичны и перекрестно реагируют с метаболитами. Когда выведение такролимуса затруднено (напр., во время холестаза), метаболиты такролимуса могут накапливаться. В ходе иммуноанализа может быть переоценен уровень концентрации такролимуса. В таких случаях может применяться специфичная методика (напр., жидкостная хроматография-масс-спектрометрия/масс-спектрометрия [ЖХ/МС/МС]).** Оценку кросс-реактивности теста ARCHITECT Tacrolimus с некоторыми метаболитами такролимуса см. в разделе **СПЕЦИФИЧНОСТЬ** ниже. Репрезентативные данные сравнения результатов пациентов в тесте ARCHITECT Tacrolimus с результатами теста IMx Tacrolimus II и метода ЖХ/МС/МС см. в разделе **СРАВНЕНИЕ МЕТОДОВ** ниже.
- Гетерофильные антитела сыворотки крови человека могут вступать в реакцию с иммуноглобулинами реагента, искажая результаты иммуноанализа *In Vitro*. Пациенты, находящиеся в привычном контакте с животными либо с продуктами, полученными из сыворотки крови животных, в большей степени подвержены подобной интерференции. Результаты тестирования подобных образцов могут демонстрировать аномальные значения. Для постановки диагноза может потребоваться дополнительная информация.²⁷
- Образцы, полученные от пациентов, которые принимали лекарственные препараты, изготовленные на основе моноклональных мышиных антител, в диагностических или терапевтических целях, могут содержать человеческие антитела против мышиных антител (НАМА).^{28, 29} Образцы пациентов, содержащие НАМА, могут демонстрировать аномальные значения при исследовании в тестах (подобных ARCHITECT Tacrolimus) с применением моноклональных мышиных антител.²⁸

ОЖИДАЕМЫЕ ЗНАЧЕНИЯ

ВНИМАНИЕ: Не существует принятых терапевтических диапазонов такролимуса в цельной крови. Сложность клинических проявлений, индивидуальные различия чувствительности к иммунодепрессивному и нефротоксичному воздействию такролимуса, применение других иммунодепрессантов, тип трансплантата, посттрансплантационный период и многие другие факторы модифицируют требования к оптимальному уровню такролимуса в крови. Поэтому индивидуальные значения концентрации такролимуса не могут использоваться как единственный показатель для изменения схемы лечения, и каждый пациент должен быть тщательно обследован до изменения лечения. Каждый пользователь системы должен установить индивидуальные диапазоны на основе клинических исследований.

Терапевтические диапазоны варьируются в зависимости от используемого коммерческого теста и поэтому должны устанавливаться для каждого коммерческого теста отдельно. Значения, полученные различными методиками тестирования, не могут использоваться взаимозаменяемо из-за различий в методиках и кросс-реактивности с метаболитами. Также запрещено применение поправочных коэффициентов. Ввиду этого, рекомендуется последовательное использование одного типа теста при обследовании пациентов.

В Согласительном документе указывается, что терапевтический диапазон такролимуса точно не определен, но в ранний посттрансплантационный период желаемые остаточные концентрации такролимуса в цельной крови через 12 часов после введения составляют 5 - 20 ng/mL. При более высоких концентрациях повышается вероятность нежелательных явлений. Суточные (24 часа) транзиторные концентрации на 33 - 50% ниже, чем соответствующие уровни 12-часовых транзиторных концентраций.¹

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ РАБОЧИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Воспроизводимость

Воспроизводимость теста ARCHITECT Tacrolimus составляет ≤ 10% общего КВ.

Было проведено исследование с использованием теста ARCHITECT Tacrolimus в соответствии с документом EP5-A2 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI, бывший NCCLS).³⁰ Контроль Abbott Immunosuppressant-MCC (уровни 1, 2 и 3) и пять панелей цельной крови были протестированы с использованием двух серий реагентов в двух повторях, дважды в день, в течение 20 дней, на двух анализаторах. Для каждой серии реагентов использовалась собственная калибровочная кривая в ходе всего исследования. Данные исследования приведены в таблице ниже.*

Образец	Анали- затор	Серия реагента	Кол- во	Среднее (ng/mL)	Внутри серии		Всего	
					СКО	%КВ	СКО	%КВ
Уровень 1	1	1	80	3.0	0.1	3.7	0.1	4.9
Уровень 1	2	2	80	2.9	0.2	5.8	0.2	6.7
Уровень 2	1	1	80	7.8	0.2	2.4	0.3	3.6
Уровень 2	2	2	80	8.5	0.2	2.7	0.4	4.2
Уровень 3	1	1	80	14.5	0.4	2.5	0.5	3.5
Уровень 3	2	2	80	15.7	0.5	2.9	0.6	4.0
Панель 1	1	1	80	5.5	0.2	3.6	0.2	4.4
Панель 1	2	2	80	5.9	0.2	4.0	0.3	5.2
Панель 2	1	1	80	14.0	0.5	3.5	0.6	4.2
Панель 2	2	2	80	15.3	0.6	4.1	0.7	4.7

Образец	Анали- затор	Серия реагента	Кол- во	Среднее (ng/mL)	Внутри серии СКО	%КВ	СКО	Всего %КВ
Панель 3	1	1	80	4.8	0.2	4.4	0.2	5.2
Панель 3	2	2	80	4.9	0.2	5.0	0.3	6.3
Панель 4	1	1	80	10.1	0.2	2.4	0.4	4.4
Панель 4	2	2	80	11.2	0.5	4.1	0.6	5.3
Панель 5	1	1	80	21.2	0.7	3.3	0.9	4.4
Панель 5	2	2	80	22.4	0.8	3.6	1.3	5.7

* Репрезентативные данные. Результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться от приведенных данных.

Открытие

Тест ARCHITECT Tacrolimus разработан так, чтобы иметь средний выход $100 \pm 10\%$ от ожидаемого значения.

Было проведено исследование, в котором известные концентрации такролимуса добавлялись к аликватам образцов цельной крови. Концентрация такролимуса определялась с использованием теста ARCHITECT Tacrolimus, после чего рассчитывался полученный процент выхода. Данные исследования приведены в таблице ниже.*

Образец	Эндогенная концентрация (ng/mL)	Добавленный такролимус (ng/mL)	Измеренная концентрация (ng/mL)	% выхода ^a
1	0.1	6.9	6.9	99
		9.3	9.3	99
		15.2	16.4	107
		18.8	18.8	99
2	0.2	6.9	7.1	100
		9.3	9.5	100
		15.2	16.2	105
		18.8	19.1	101
3	0.1	6.9	6.9	98
		9.3	9.7	103
		15.2	16.1	105
		18.8	19.3	102

Средний выход = 102%

$$^a \% \text{ выхода} = \frac{\text{Измеренная концентрация}}{\text{Эндогенная концентрация} + \text{Добавленный такролимус}} \times 100$$

* Репрезентативные данные. Результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться от приведенных данных.

Линейность при разведении

Тест ARCHITECT Tacrolimus разработан так, чтобы иметь средний выход $100 \pm 10\%$ от ожидаемых результатов для разведенных образцов.

Было проведено исследование линейности разведения методов разведения образцов цельной крови с высокими концентрациями такролимуса с калибратором А из набора ARCHITECT Такролимус калибраторов (ARCHITECT Tacrolimus Calibrators). Для каждого разведения образца определялась концентрация такролимуса и был рассчитан процент (%) выхода. Данные исследования приведены в таблице ниже.*

Образец	Фактор разведения	Наблюдаемая концентрация (ng/mL)	Рассчитанная концентрация ^a (ng/mL)	% Выхода ^b
1	Неразведенный	29,4	---	---
	1:1,11	26,7	29,6	101
	1:1,25	23,0	28,8	98
	1:1,43	20,7	29,6	101
	1:1,67	17,3	28,9	98
	1:2,5	11,7	29,3	99
	1:5	6,0	30,0	102
	1:10	2,8	28,0	95

Образец	Фактор разведения	Наблюдаемая концентрация (ng/mL)	Рассчитанная концентрация ^a (ng/mL)	% Выхода ^b
2	Неразведенный	27,8	---	---
	1:1,11	25,6	28,4	102
	1:1,25	23,3	29,1	105
	1:1,43	20,1	28,7	103
	1:1,67	17,9	29,9	108
	1:2,5	11,9	29,8	107
	1:5	5,8	29,0	104
	1:10	2,9	29,0	104
3	Неразведенный	28,1	---	---
	1:1,11	25,3	28,1	100
	1:1,25	22,8	28,5	101
	1:1,43	20,1	28,7	102
	1:1,67	17,2	28,7	102
	1:2,5	11,7	29,3	104
	1:5	5,9	29,5	105
	1:10	2,8	28,0	100

Средний выход = 102%

^a Рассчитанная концентрация = Наблюдаемая концентрация x Фактор разведения

$$^b \% \text{ Выхода} = \frac{\text{Рассчитанная концентрация}}{\text{Неразведенная наблюдаемая концентрация}} \times 100$$

* Репрезентативные данные. Результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться от приведенных данных.

Чувствительность

Предел обнаружения теста ARCHITECT Tacrolimus разработан так, чтобы составлять ≤ 1.5 ng/mL, что ниже сообщаемого диапазона теста ARCHITECT Tacrolimus. Предел обнаружения теста ARCHITECT Tacrolimus, определенный как значение концентрации, на два стандартных отклонения превышающее значения калибратора А из набора ARCHITECT Такролимус калибраторов (ARCHITECT Tacrolimus Calibrators) (0 ng/mL), был рассчитан на уровне 0.3 ng/mL* при 95%-м доверительном интервале (на основе исследования при n=24 серии, 10 повторах калибратора А и 4 повторах калибратора В в каждой серии).

* Репрезентативные данные. Результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться от приведенных данных.

Функциональная чувствительность

Тест ARCHITECT Tacrolimus разработан так, чтобы иметь функциональную чувствительность ≤ 2 ng/mL.

Было проведено исследование, в котором к образцам цельной крови добавляли такролимус до приблизительных уровней концентрации от 0.2 до 4.4 ng/mL. Данные образцы исследовались в десяти повторах, дважды в день, в течение пяти дней с использованием одной серии реагентов и калибраторов, всего 100 повторов на каждую панель. Были рассчитаны значения общих %КВ и соотнесены со средней концентрацией. На основе полученных данных была построена кривая обратной зависимости, также была рассчитана функциональная чувствительность как концентрация, соответствующая 20%-му уровню КВ на экспериментальной кривой. У верхней границы 95%-го доверительного интервала наименьшее значение в тесте ARCHITECT Tacrolimus, демонстрирующее 20% КВ, составило 0.8 ng/mL, что ниже сообщаемого диапазона теста ARCHITECT Tacrolimus.*

* Репрезентативные данные. Результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться от приведенных данных.

Специфичность

Было проведено исследование с использованием теста ARCHITECT Tacrolimus в соответствии с документом EP7-A2 CLSI.³¹ К аликватам образцов цельной крови добавили такролимус с целью получить концентрации в диапазоне от 5 до 22 ng/mL. К этим образцам добавили кросс-реактивные растворы. Данные исследования приведены в таблице ниже.* В образцах крови человека, исследованных в тесте ARCHITECT Tacrolimus, были выявлены метаболиты такролимуса. Физиологические концентрации метаболитов такролимуса в цельной крови и их клиническая значимость установлены не были.

Коммерческие очищенные метаболиты такролимуса не доступны для исследования кросс-реактивности. Метаболиты такролимуса изготовлены методом *in vitro* инкубации такролимуса микросомами печени крыс, получавших фенобарбитал, в системе, генерирующей NADPH, в азотных условиях или методом биотрансформации с инкубацией такролимуса актиномицетом. Были изолированы и определены окислительные метаболиты, образовавшиеся в реакционной среде. Очищенные образцы были проанализированы методами ВЭЖХ, масс-спектрометрии и NMR-спектроскопии.

Метаболит ^b	Выявленное среднее		
	Добавленный объем (ng/mL)	превышение концентрации (ng/mL, n=5)	% кросс-реактивности ^a
M-I (13-O-деметилтакролимус)	10	0.8	8
M-II (31-O-деметилтакролимус)	10	9.4	94
M-III (15-O-деметилтакролимус)	10	4.5	45
M-IV (12-гидрокситакролимус)	10	0.8	9

^a Кросс-реактивность оценивается как интерференция с такролимусом в образцах цельной крови.

^b Метаболиты с MV по MVIII не были оценены на возможное воздействие на рабочие характеристики.

* Репрезентативные данные. Результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться от приведенных данных.

Интерференция

Тест ARCHITECT Tacrolimus разработан так, чтобы иметь средний выход $100 \pm 10\%$ при наличии фармацевтических веществ, потенциально интерферирующих эндогенных веществ и потенциально интерферирующих клинических состояний на указанных ниже уровнях.

Было проведено исследование для теста ARCHITECT Tacrolimus в соответствии с документом EP7-A2 CLSI³¹.

Потенциально интерферирующие фармацевтические вещества

К образцам цельной крови с концентрациями такролимуса в диапазоне 4.9 - 19.8 ng/mL были добавлены следующие потенциально интерферирующие фармацевтические вещества. Наблюдаемый во время исследования средний выход был в диапазоне от 95 до 104%.*

Исследуемое вещество	Концентрация исследуемого вещества	Исследуемое вещество	Концентрация исследуемого вещества
Ацетаминофен	20 mg/dL	Канамицин В сульфат	6 mg/dL
Ацикловир	3.2 µg/mL	Кетоконазол	50 µg/mL
Аллопуринол	5 mg/dL	Лабеталол	17.1 µg/mL
Амикацин*2H ₂ O	15 mg/dL	Лидокаин	6 mg/dL
Амфотерицин В	5.8 µg/mL	Ловастатин	20 µg/mL
Апрезолин	100 µg/mL	Миноксидил	60 µg/mL
Азотиоприн	1 mg/dL	Микофеноловая кислота	500 µg/mL
Бромкриптин	8 µg/mL	Глюкуронид микофеноловой кислоты	1800 µg/mL

Исследуемое вещество	Концентрация исследуемого вещества	Исследуемое вещество	Концентрация исследуемого вещества
Карбамазепин	12 mg/dL	N-ацетил-прокаионамид	12 mg/dL
Цефалоспорины	100 µg/mL	Надолол	1.2 µg/mL
Хлорамфеникол	25 mg/dL	Никардипин	0.5 µg/mL
Хлорохин	1.5 µg/mL	Пенициллин G Na ⁺	100 µg/mL
Циметидин	10 mg/dL	Фенобарбитал	15 mg/dL
Ципрофлоксацин	7.4 µg/mL	Фенитоин	10 mg/dL
Клонидин	0.01 µg/mL	Празозин	25 µg/mL
Колхицин	0.09 µg/mL	Преднизолон	100 µg/mL
Кортизон	1.2 µg/mL	Преднизон	100 µg/mL
Циклоспорин	3200 ng/mL	Примидон	10 mg/dL
Дигитоксин	80 ng/mL	Пробуклол	600 µg/mL
Дигоксин	4.8 ng/mL	Прокаионамид	10 mg/dL
Дилтиазем	60 µg/mL	Пропранолол	0.5 mg/dL
Дизопирамид	3 mg/dL	Хинидин	5 mg/dL
Эритромицин	20 mg/dL	Ранитидин	20 mg/dL
Флуконазол	30 µg/mL	Рифампин	5 mg/dL
Флуцитозин	40 µg/mL	Сиолимус	60 ng/mL
Фуросемид	2 mg/dL	Спектиномицин	100 µg/mL
Ганцикловир	1000 µg/mL	Тиклопидин	150 µg/mL
Гемфиброзил	100 µg/mL	Тобрамицин	2 mg/dL
Гентамицин	12 mg/dL	Триметоприм	40 µg/mL
Гидрокортизон	1.2 µg/mL	Вальпроовая кислота	50 mg/dL
Итраконазол	50 µg/mL	Ванкомицин	6 mg/dL
Канамицин А сульфат	6 mg/dL	Верапамил	10 µg/dL

Потенциально интерферирующие эндогенные вещества

К образцам цельной крови с концентрациями такролимуса в диапазоне 5.5 - 18.0 ng/mL были добавлены следующие потенциально интерферирующие эндогенные вещества. Наблюдаемый во время исследования средний выход был в диапазоне от 96 до 105%.*

Потенциально интерферирующие вещества	Концентрация
Триглицериды	800 mg/dL
Гематокрит	≤ 25%, ≥ 55%
Билирубин	40 mg/dL
Общий белок	3 g/dL
Общий белок	12 g/dL
Холестерин	500 mg/dL
Мочевая кислота	20 mg/dL

* Репрезентативные данные. Результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться от приведенных данных.

Потенциально интерферирующие клинические состояния

Было проведено исследование теста ARCHITECT Tacrolimus на материале образцов с HAMA и RF для последующей оценки клинической специфичности. Пять образцов, положительных на HAMA, и пять образцов, положительных на RF, были оценены на % выхода с добавлением к каждому образцу такролимуса в концентрациях 7.1 и 20.0 ng/mL. Значения среднего % выхода суммированы в нижеприведенной таблице.*

Клиническое состояние	Кол-во образцов	Средний % выхода
HAMA	10	97
RF	10	99

* Репрезентативные данные. Результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться от приведенных данных.

Сравнение методов

Тест ARCHITECT Tacrolimus разработан так, чтобы иметь коэффициент корреляции ≥ 0.90 для образцов с концентрацией 2 - 30 ng/mL при сравнении с тестом IMx Tacrolimus II.

Было проведено сравнительное исследование тестов ARCHITECT Tacrolimus и IMx Tacrolimus II на материале образцов цельной крови человека, собранных в EDTA, от пациентов с трансплантатами печени и почки, которым назначена терапия такролимусом. Анализ регрессии проводили с использованием метода Passing-Bablok³². Данные исследования приведены в таблице ниже.*

ARCHITECT Tacrolimus в сравнении с IMx Tacrolimus II			
Кол-во наблюдений	Пересечение (95%-й ДИ ^a)	Наклон (95%-й ДИ)	Коэффициент корреляции
124	0.37 (от 0.00 до 0.68)	0.81 (от 0.75 до 0.88)	0.90

^a Доверительный интервал (ДИ)

Диапазон образцов (ARCHITECT): от 2.2 до 14.8 ng/mL

Диапазон образцов (IMx): от 2.1 до 15.9 ng/mL

* Репрезентативные данные. Такие переменные, как размер выборки и обследуемая популяция, могут влиять на корреляцию теста, поэтому результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться от приведенных данных. Тест ARCHITECT Tacrolimus разработан так, чтобы иметь коэффициент корреляции ≥ 0.90 для образцов с концентрацией 2 - 30 ng/mL при сравнении с методом ЖХ/МС/МС.

Было проведено дополнительное тестирование образцов методом ЖХ/МС/МС, при котором анализ регрессии проводился с использованием метода Passing-Bablok.³² Данные исследования приведены в таблице ниже.*

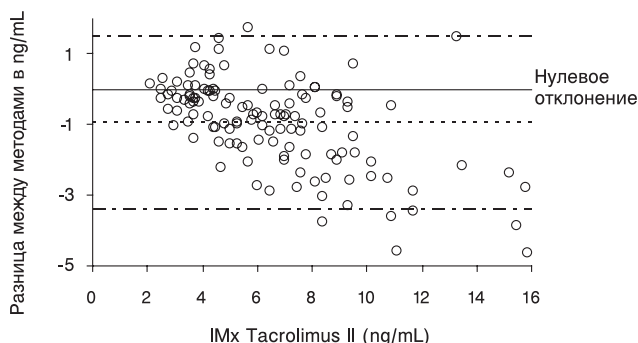
ARCHITECT Tacrolimus в сравн. с ЖХ/МС/МС			
Кол-во наблюдений	Пересечение (95%-й ДИ)	Наклон (95%-й ДИ)	Коэффициент корреляции
125	0.22 (0.02 - 0.48)	1.07 (1.01 - 1.12)	0.92

Диапазон образцов (ARCHITECT): от 2.1 до 14.8 ng/mL

Диапазон образцов (ЖХ/МС/МС): от 1.78 до 19.20 ng/mL

* Репрезентативные данные. Такие переменные, как размер выборки и обследуемая популяция, могут влиять на корреляцию теста, поэтому результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться от приведенных данных. Анализ отклонений теста ARCHITECT Tacrolimus от теста IMx Tacrolimus II проводили на тех же самых 124 образцах цельной крови человека, собранных в EDTA, в диапазоне от 2 до 30 ng/mL. Представленные репрезентативные данные демонстрируют различия между этими двумя тестами. Средняя разница в ng/mL между тестом ARCHITECT Tacrolimus и тестом IMx Tacrolimus II в данном исследовании составила -0.94 ng/mL. 95%-й доверительный интервал разницы в ng/mL составляет от -1.16 до -0.71 ng/mL. Результаты данного исследования представлены ниже.

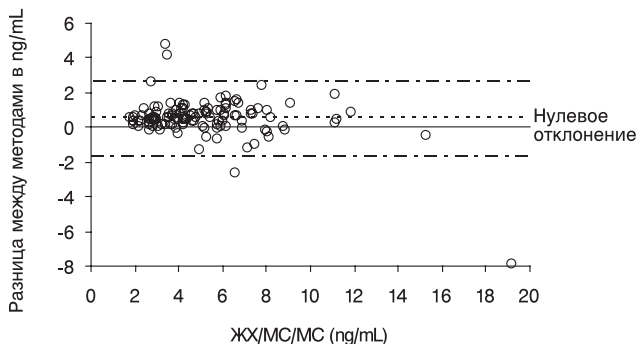
Отклонение ARCHITECT Tacrolimus от IMx Tacrolimus II в ng/mL



Анализ отклонений теста ARCHITECT Tacrolimus от метода ЖХ/МС/МС проводился на тех же самых 125 образцах цельной крови человека, собранных в EDTA, в диапазоне от 2 до 30 ng/mL. Представленные репрезентативные данные демонстрируют различия между этими двумя тестами.

Средняя разница в ng/mL между тестом ARCHITECT Tacrolimus и ЖХ/МС/МС в данном исследовании составила 0.51 ng/mL. 95%-й доверительный интервал разницы в ng/mL составляет от 0.31 ng/mL до 0.71 ng/mL. Результаты данного исследования представлены ниже.

Отклонение ARCHITECT Tacrolimus от ЖХ/МС/МС в ng/mL



* Репрезентативные данные. Результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться от приведенных данных.

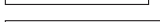
■ БИБЛИОГРАФИЯ

1. Jusko WJ, Thomson AW, Fung J, et al. Consensus document: therapeutic monitoring of tacrolimus (FK-506). *Ther Drug Monit* 1995;17(6):606-614.
2. Laskow DA, Vincenti F, Neylan JF, et al. An open-label, concentration-ranging trial of FK506 in primary kidney transplantation. *Transplantation* 1996; 62(7):900-905.
3. Porayko MK, Gonwa TA, Klintmalm GB, et al. Comparing nephrotoxicity of FK506 and cyclosporine regimens after liver transplantation: preliminary results from US Multicenter Trial. *Transplant Proc* 1995;27(1):1114-1116.
4. Laskow DA, Vincenti F, Neylan J, et al. Phase II FK506 multicenter concentration control study: one-year follow-up. *Transplant Proc* 1995;27(1):809-811.
5. Yokoyama I, Uchida K, Fukao K, et al. FK506: long-term study in kidney transplantation. *Transplant Proc* 1995;27(1):818-821.
6. Harding MW, Galat A, Uehling DE, et al. A receptor for the immunosuppressant FK506 is a cis-trans peptidyl-prolyl isomerase. *Nature* 1989;341:758-760.
7. Siekierka JJ, Hung SH, Poe M, et al. A cytosolic binding protein for the immunosuppressant FK506 has peptidyl-prolyl isomerase activity but is distinct from cyclophilin. *Nature* 1989;341:755-757.
8. McKeon F. When worlds collide: immunosuppressants meet protein phosphatases. *Cell* 1991;66:823-826.
9. Ericzon BG, Ekqvist B, Groth CG, et al. Pharmacokinetics of FK506 during maintenance therapy in liver transplant patients. *Transplant Proc* 1991;23(6):2275-2276.
10. Venkataramanan R, Jain A, Warty VW, et al. Pharmacokinetics of FK506 following oral administration. A comparison of FK506 and cyclosporine. *Transplant Proc* 1991;23(1):931-933.
11. Warty V, Zuckerman S, Venkataramanan R, et al. FK506 measurement: comparison of different analytical methods. *Ther Drug Monit* 1993;15(3):204-208.
12. PROGRAF [package insert]. Deerfield, IL: Astellas Pharma US, Inc.; 2006.
13. Sattler M, Guengerich FP, Yun C-H, et al. Cytochrome P-450 3A enzymes are responsible for biotransformation of FK506 and Rapamycin in man and rat. *Drug Metab Dispos* 1992;20(5):753-761.
14. Christians U, Kruse C, Kownatzki R, et al. Measurement of FK506 by HPLC and isolation and characterization of its metabolites. *Transplant Proc* 1991;23(1):940-941.
15. Christians U, Radeke HH, Kownatzki R, et al. Isolation of an immunosuppressive metabolite of FK506 generated by human microsome preparations. *Clin Biochem* 1991;24:271-275.
16. Christians U, Braun F, Schmidt M, et al. Specific and sensitive measurement of FK506 and its metabolites in blood and urine of liver-graft recipients. *Clin Chem* 1992;38(10):2025-2032.
17. Iwasaki K, Shiraga T, Nagase K, et al. Isolation, identification, and biological activities of oxidative metabolites of FK506, a potent immunosuppressive macrolide lactone. *Drug Metab and Disposition* 1993;21(6):971-977.

18. Winkler M, Wonigeit K, Undre N, et al. Comparison of plasma vs whole blood as matrix for FK506 drug level monitoring. *Transplant Proc* 1995;27(1):822-825.
19. Fung JJ, Alessiani M, Abu-Elmagd K, et al. Adverse effects associated with the use of FK506. *Transplant Proc* 1991;23(6):3105-3108.
20. Winkler M, Ringe B, Gerstenkorn C, et al. Use of FK506 for treatment of chronic rejection after liver transplantation. *Transplant Proc* 1991;23(6):2984-2986.
21. Hebert MF, Ascher NL, Lake JR, et al. Efficacy and toxicity of FK506 for the treatment of resistant rejection in liver transplant patients. *Transplant Proc* 1991;23(6):3109-3110.
22. US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, 29 CFR Part 1910.1030, Bloodborne pathogens.
23. US Department of Health and Human Services. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. 5th ed. Washington, DC: US Government Printing Office; December 2009.
24. World Health Organization. *Laboratory Biosafety Manual*. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2004.
25. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline—Fourth Edition*. CLSI Document M29-A4. Wayne, PA: CLSI; 2014.
26. Annesley TM, Hunter BC, Fidler DR, et al. Stability of tacrolimus (FK506) and cyclosporin G in whole blood. *Ther Drug Monit* 1995;17(4):361-365.
27. Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988;34(1):27-33.
28. Primus FJ, Kelley EA, Hansen HJ, et al. "Sandwich"-type immunoassay of carcinoembryonic antigen in patients receiving murine monoclonal antibodies for diagnosis and therapy. *Clin Chem* 1988;34(2):261-264.
29. Schroff RW, Foon KA, Beatty SM, et al. Human anti-murine immunoglobulin responses in patients receiving monoclonal antibody therapy. *Cancer Res* 1985;45(2):879-885.
30. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). *Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline—Second Edition*. NCCLS Document EP5-A2. Wayne, PA: NCCLS; 2004.
31. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline—Second Edition*. CLSI Document EP7-A2. Wayne, PA: CLSI; 2005.
32. Passing H, Bablok W. A new biometrical procedure for testing the equality of measurements from two different analytical methods. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part I. *J Clin Chem Clin Biochem* 1983;21(11):709-720.

■ Используемые символы

Символы ISO 15223	
	См. инструкцию по применению
	Изготовитель
	Достаточно для
	Температурный диапазон
	Использовать до/Срок годности
	Медицинское изделие для диагностики <i>In Vitro</i>
	Номер серии
	Каталожный номер
	Серийный номер

Другие символы	
	Дилуэнт теста
	Конъюгат
	Содержит азид натрия. При контакте с кислотами образуется высокотоксичный газ.
	Контрольный номер
	Дистрибьютор в США
	Информация только для США
	Микрочастицы
	Прецизионный дозатор
	Раствор Пре-триггера
	Произведено для Abbott
	Страна происхождения: США
	Реакционные ячейки
	Серия реагента
	Заменяемые крышки
	Предохранительные крышки
	Стерилизовано при помощи излучения
	Раствор Триггера
	Промывающий буфер
	Предупреждение: Может вызывать аллергическую реакцию.

Формат чисел:

- В качестве разделителя тысяч используется пробел (пример: 10 000 образцов).
- В качестве разделителя десятичных знаков используется точка (пример: 3.12%).

ARCHITECT, Chemiflex, IMx и соответствующие торговые знаки являются торговыми марками компании Abbott. Другие торговые марки являются собственностью соответствующих владельцев.

 Abbott Ireland
Diagnostics Division
Finisklin Business Park
Sligo
Ireland
+353-71-9171712





Fujirebio Diagnostics, Inc.
201 Great Valley Parkway
Malvern, Pennsylvania 19355, USA



Abbott Laboratories
Abbott Park, IL 60064 USA

Сервисная поддержка: Обращайтесь к своему местному представителю или смотрите контактную информацию для вашей страны на сайте www.corelaboratory.abbott

Редакция: декабрь 2022 г.

©2006, 2022 Abbott Laboratories



Авторизованный представитель изготовителя на территории России и других стран СНГ:

ООО "Эбботт Лэбораториз", 125171, Россия, г. Москва,
Ленинградское шоссе, 16А, строение 1,
Тел: +7 (495) 258 42 80; факс: +7 (495) 258 42 81

Alinity i

Сиrolимус Реагенты (Alinity i Sirolimus Reagent Kit)

ru
Sirolimus
09P41
710327R04
B9P410

Редакция: май 2022 г.

REF 09P4120

Необходимо точно следовать инструкциям. При отклонении от инструкций надежность результатов теста не гарантируется.

■ НАИМЕНОВАНИЕ (сокращенное)

Сиrolимус Реагенты (Alinity i Sirolimus Reagent Kit)

■ НАЗНАЧЕНИЕ

Тест с использованием Сиrolимус Реагенты (Alinity i Sirolimus Reagent Kit) является хемилюминесцентным иммуноанализом на микрочастицах (CMIA) для количественного определения сиrolимуса в цельной крови человека на анализаторе Alinity i. Тест с использованием Сиrolимус Реагенты (Alinity i Sirolimus Reagent Kit) применяется в качестве вспомогательного средства оценки состояния больных с трансплантатами почки, которым назначена терапия сиrolимусом.

■ КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ТЕСТА

Сиrolимус (Rapamune, rapamycin, Wyeth Pharmaceuticals, Collegeville, PA) является иммунодепрессивным препаратом для иммунодепрессивной терапии после пересадки почки. Безопасность и эффективность сиrolимуса, помогающего предотвратить отторжение ткани, были впервые продемонстрированы в двух мультицентровых испытаниях (301 и 302)¹ с участием пациентов, перенесших пересадку почки и получавших полные дозы циклоспорина и кортикостероидов. Полученные данные подтвердили эффективность терапии сиrolимусом в сочетании с циклоспорином и кортикостероидами в профилактике реакции острого отторжения. Затем были оценены безопасность и эффективность применения сиrolимуса после прекращения приема циклоспорина. В этом исследовании было установлено, что клинические показатели пациентов, прекративших принимать циклоспорин и продолжавших принимать сиrolимус и кортикостероиды, значительно лучше клинических показателей пациентов, продолжавших совместный прием трех иммунодепрессивных препаратов.² Из-за потенциально токсичного эффекта, ассоциируемого с высокими транзитными уровнями сиrolимуса, рекомендуется терапевтический контроль за иммунодепрессивной терапией сиrolимусом.¹ Сиrolимус является продуктом макроциклической лактонной ферментации *Streptomyces hygroscopicus*, который был впервые обнаружен в почве Папа Нуи (Остров Пасхи).³ Сиrolимус обладает синергическим действием в сочетании с кальциневринными ингибиторами (напр., циклоспорином), хотя механизм его действия отличается. Сиrolимус связывается с иммуофилином, FK-связывающим белком-12, а полученный в результате комплекс связывается со специфическим клеточным регуляторным белком клеточного цикла mTOR (мишенью рапамицина у млекопитающих) и ингибирует его действие. В результате ингибирования mTOR подавляется пролиферация Т-лимфоцитов, стимулируемая цитокином и ингибируется прогрессия от стадии G1 к стадии S клеточного цикла.⁴ Фармакокинетические исследования демонстрируют, что сиrolимус преимущественно связывается с эритроцитами, и в связи с этим цельная кровь является наиболее подходящей средой мониторинга сиrolимуса.⁵ Биодоступность сиrolимуса была определена как 14% после перорального применения раствора сиrolимуса, а средняя биодоступность сиrolимуса после его применения в таблетках

была приблизительно на 27% выше, чем при пероральном применении раствора.⁶ Исследование увеличения доз (диапазон 0.5 - 6.5 mg/m²/12 hrs) показало пиковые значения концентраций в цельной крови 10 - 210 ng/mL, а среднее время пиковых концентраций 1.4 ± 1.2 (в диапазоне 0.7 - 3) часов.⁷ Была выявлена видимая корреляция ($r^2 = 0.85$) между транзитной концентрацией и площадью под кривой графика время-концентрация (AUC). Вследствие этого, измерение транзитной концентрации дает возможность рассчитать индекс общей экспозиции препарата в интервале между его приемом.⁷

У 30 пациентов в стабильной фазе с почечным аллотрансплантатом, прошедших 14-дневный курс лечения сиrolимусом в сочетании с циклоспорином и кортикостероидами, наблюдалась разница (в 4.5 раза) в среднем индексе клиренса препарата в 208 ± 95 mL/h/kg и конечном периоде полувыведения в 62 ± 16 hours.⁷ Ввиду длительного периода полувыведения препарата, его транзитные уровни должны подвергаться мониторингу не менее, чем через 5 - 7 дней после изменения дозировки. Взрослым пациентам, перенесшим пересадку почки, рекомендуется принимать препарат один раз в день. Для быстрого достижения устойчивого уровня концентрации сиrolимуса в крови может использоваться ударная доза (в 3 раза превышающая поддерживающую дозу).¹ Различия в наблюдаемом клиренсе препарата и оральной биодоступности служат причиной широкого диапазона транзитных концентраций сиrolимуса у пациентов, принимающих одинаковые дозы.

Сиrolимус является субстратом цитохрома P450 3A4 (изоформ CYP3A4) и переносчиком р-гликопротеина. Он экстенсивно метаболизируется посредством О-деметилирования и/или гидроксилирования.⁴ Поэтому препараты, которые являются индукторами или ингибиторами этих двух цепочек, обладают способностью заметно увеличивать или уменьшать уровни концентрации сиrolимуса в цельной крови соответственно. Считается, что иммунодепрессивная активность метаболитов сиrolимуса составляет не более 10% от иммунодепрессивной активности исходного лекарственного препарата.⁵ Предварительное исследование методом ВЭЖХ/МС/МС позволяет предположить, что при устойчивом уровне концентрации сиrolимуса в крови, параметры метаболитов сиrolимуса у разных пациентов совпадают. У небольшой исследованной группы пациентов (n=2) параметры были также устойчивы во времени.⁸ Устойчивость соотношения уровней метаболитов также способствует хорошей корреляции между методами, специфичными для исходного лекарственного препарата, и методами определения как исходного лекарственного препарата, так и его метаболитов.^{9, 10}

■ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ПРОЦЕДУРЫ

Данный тест является отложенным одноступенчатым иммуноанализом для количественного определения сиролимуса в цельной крови человека с использованием технологии хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах (CMIA).

До начала автоматизированных операций на системе Alinity i осуществляется ручная предварительная обработка образца, в ходе которой образец цельной крови экстрагируется с помощью реагента преципитации, нагревается и центрифугируется. Супернатант декантируется в пробирку предварительной обработки трансплантата Transplant Pretreatment Tube, которая помещается в анализатор Alinity i.

Смешиваются и инкубируются образец, парамагнитные частицы, сенсibilизированные антителами к сиролимусу, и дилуент теста. Сиролимус, присутствующий в образце, связывается с микрочастицами, сенсibilизированными антителами к сиролимусу. Для создания реакционной смеси добавляется акридин-меченый конъюгат сиролимуса. Акридин-меченый конъюгат сиролимуса конкурирует за свободные центры микрочастиц, сенсibilизированных антителами к сиролимусу. Реакционная смесь инкубируется. После цикла промывки к реакционной смеси добавляются растворы пре-триггера и триггера.

Получаемая в результате хемилюминесцентная реакция измеряется в относительных световых единицах (RLU). Между количеством сиролимуса в образце и RLU, детектированными оптикой системы, существует обратная зависимость.

Подробную информацию о системе и технологии анализа см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 3.

■ РЕАГЕНТЫ

Содержимое набора

Сиролимус Реагенты (Alinity i Sirolimus Reagent Kit) 09P41

Объем (mL), указанный в таблице ниже, обозначает объем на картридж.

REF	09P4120
Количество тестов в картридже	100
Количество картриджей в наборе	2
Количество тестов в наборе	200
MICROPARTICLES	8.0 mL
CONJUGATE	8.0 mL
ASSAY DILUENT	10.0 mL

MICROPARTICLES Микрочастицы, сенсibilизированные антителами к сиролимусу (мышинными, моноклональными), в MES-буфере с протеиновым (бычьим) стабилизатором. Минимальная концентрация: 0.09% твердого вещества. Консерванты: азид натрия и ProClin 950.

CONJUGATE Акридин-меченый конъюгат сиролимуса в цитратном буфере. Минимальная концентрация: 3.9 ng/mL. Консервант: ProClin 300.

ASSAY DILUENT Физиологический раствор.
Консервант: ProClin 300.

Предупреждения и меры предосторожности

- **IVD**
- Для диагностики *In Vitro*
- **Rx ONLY**

Меры предосторожности

ВНИМАНИЕ: Данный продукт предполагает работу с образцами, полученными от человека. Рекомендуется считать все материалы, полученные от человека, потенциально инфекционными и обращаться с ними в соответствии со Стандартом по обращению с гемоконтактными патогенами,

разработанным Управлением США по охране труда и промышленной гигиене (OSHA). При работе с материалами, содержащими или предположительно содержащими инфекционные агенты, следует соблюдать правила биологической безопасности, уровень 2, или другие соответствующие правила биологической безопасности.¹¹⁻¹⁴

Следующие предупреждения и меры предосторожности относятся к: MICROPARTICLES	
ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ	Содержит метилизотиазолонаты и азид натрия.
H317	Может вызывать аллергическую кожную реакцию.
H316*	Вызывает легкое раздражение кожи.
EUN032	При контакте с кислотами образуется высокотоксичный газ.
Предотвращение	
P261	Избегать вдыхания тумана/паров/аэрозолей.
P272	Не выносить загрязненную одежду с рабочего места.
P280	Пользоваться защитными перчатками/защитной одеждой/средствами защиты глаз.
Реагирование	
P302+P352	ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ: Промыть большим количеством воды.
P333+P313	При раздражении кожи или появлении сыпи: Обратиться к врачу.
P362+P364	Снять загрязненную одежду и выстирать ее перед использованием.
Утилизация	
P501	Утилизируйте содержимое/контейнер как эпидемиологически опасные отходы в соответствии с локальными санитарно-эпидемиологическими требованиями.

* Не применимо на территории действия Регламента ЕС № 1272/2008 (CLP) или Стандарта оповещения об опасности Управления США по охране труда и промышленной гигиене (OSHA) 29 CFR 1910.1200 (HCS) 2012.

Следующие предупреждения и меры предосторожности относятся к: CONJUGATE / ASSAY DILUENT	
ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ	Содержит метилизотиазолонаты.
H317	Может вызывать аллергическую кожную реакцию.
Предотвращение	
P261	Избегать вдыхания тумана/паров/аэрозолей.
P272	Не выносить загрязненную одежду с рабочего места.
P280	Пользоваться защитными перчатками/защитной одеждой/средствами защиты глаз.
Реагирование	
P302+P352	ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ: Промыть большим количеством воды.
P333+P313	При раздражении кожи или появлении сыпи: Обратиться к врачу.

P362+P364	Снять загрязненную одежду и выстирать ее перед использованием.
Утилизация	
P501	Утилизируйте содержимое/контейнер как эпидемиологически опасные отходы в соответствии с локальными санитарно-эпидемиологическими требованиями.

Для безопасной утилизации данного продукта следуйте местным требованиям по утилизации химических веществ совместно с рекомендациями и данными, представленными в паспорте безопасности продукта.

Наиболее актуальную информацию об опасности см. в паспорте безопасности продукта.

Паспорта безопасности доступны на сайте www.corelaboratory.abbott или у местного представителя.

Подробную информацию о необходимых мерах предосторожности при работе с анализатором см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 8.

Обращение с реагентами

- После получения набора расположите невскрытую коробку зеленой полосой сверху и аккуратно переверните к себе и от себя (на 180 градусов) 5 раз, затем расположите коробку зеленой полосой снизу и снова переверните к себе и от себя (на 180 градусов) 5 раз. В результате жидкость будет равномерно распределена по внутренней поверхности флаконов, находящихся внутри картриджа. При транспортировке реагентов микрочастицы могут осесть на мембрану крышки реагента.
 - Поставьте отметку на упаковке реагента, означающую, что она была перевернута в соответствии с инструкциями.
- После перемешивания и перед использованием оставьте картридж реагента на 8 часов в вертикальном положении до исчезновения пузырьков, которые могли образоваться при перемешивании.
- Если картридж реагента опрокинулся, приведите его в вертикальное положение и оставьте на 1 час до исчезновения пузырьков, которые могли образоваться.
- Реагенты подвержены формированию пены и пузырьков. Пузырьки в реагенте могут помешать определению уровня реагента в картридже и привести к недостаточной аспирации реагента, что может значительно повлиять на правильность результатов.

Подробную информацию об обращении с реагентами при работе с анализатором см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 7.

Хранение реагентов

	Температура хранения	Макс. время хранения	Дополнительные инструкции по хранению
Невскрытый картридж	2 - 8°C	До окончания срока годности	Храните в вертикальном положении. Если картридж хранился не вертикально, аккуратно переверните картридж 10 раз и перед использованием оставьте на 8 часов в вертикальном положении.
На борту	Температура в системе	30 дней	

	Температура хранения	Макс. время хранения	Дополнительные инструкции по хранению
Вскрытый картридж	2 - 8°C	До окончания срока годности	Храните в вертикальном положении. Если картридж хранился не вертикально, утилизируйте картридж. Не используйте повторно крышки реагента изготовителя или замещаемые крышки ввиду риска контаминации и возможности нарушения рабочих характеристик реагента.

Реагенты можно хранить как на борту системы, так и вне ее. После извлечения реагентов из системы храните их в вертикальном положении с надетыми новыми замещаемыми крышками при температуре 2 - 8°C. Реагенты, хранящиеся вне системы, рекомендуется хранить в фабричных лотках и упаковках для обеспечения вертикального положения.

Подробную информацию о выгрузке реагентов из системы см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 5.

Показатели порчи реагентов

Ошибка калибровки или выход значения контроля за пределы диапазона допустимых значений может свидетельствовать о порче реагентов. Результаты соответствующих тестов следует считать неверными, образцы должны быть протестированы повторно. Может потребоваться повторная калибровка теста. Информацию об устранении неисправностей см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 10.

■ ПРОЦЕДУРА РАБОТЫ НА АНАЛИЗАТОРЕ

Необходимо установить файл теста Alinity i Sirolimus перед проведением теста на анализаторе Alinity i.

Перед проведением теста необходимо установить программное обеспечение Alinity ci-series версии 2.6.0 или выше.

Подробную информацию об установке файла теста, просмотре и редактировании параметров анализа см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 2.

Информацию о выводе на печать параметров анализа см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 5.

Подробное описание процедур работы с системой см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series.

Альтернативные единицы измерения результата

Для выбора альтернативной единицы измените параметр теста "Единицы измерения".

Формула пересчета:

(Концентрация в стандартных единицах измерения результата) x (Фактор пересчета) = (Концентрация в альтернативных единицах измерения результата)

Стандартные единицы измерения результата	Фактор пересчета	Альтернативные единицы измерения результата
ng/mL	1.0939	nmol/L
	1.0	µg/L

■ СБОР ОБРАЗЦА И ПОДГОТОВКА К АНАЛИЗУ

Типы образцов

Для использования в тесте верифицированы следующие типы образцов:

Другие типы образцов и пробирок для сбора образцов не были верифицированы на пригодность к использованию в данном тесте.

Тип образца	Пробирки для сбора образцов
Цельная кровь	EDTA

- Не используйте образцы трупной крови или любые другие физиологические жидкости.
- Рекомендуется указывать на флаконах с образцами время сбора и последнюю дату приема терапевтического препарата.
- Для анализатора не предусмотрена опция верификации типов используемых образцов. В обязанности оператора системы входит проверка правильности указания типов образцов, используемых в тесте.

Состояние образцов

- Не используйте:
 - образцы, инактивированные нагреванием
 - образцы с явной микробной контаминацией
- Рекомендуется использование одноразовых пипеток и наконечников для пипеток для предотвращения перекрестной контаминации.

Подготовка к анализу

- Следуйте инструкциям изготовителя пробирок для сбора образцов.

Подготовьте замороженные образцы следующим образом:

- Перед перемешиванием замороженные образцы необходимо полностью разморозить.
- Тщательно перемешайте размороженные образцы на вортексе на низкой скорости или перевернув пробирки 10 раз.
- Визуально проверьте образцы. Если наблюдается расслоение или стратификация, повторяйте перемешивание до тех пор, пока образцы не станут визуально однородными.
- Недостаточное перемешивание образцов может привести к получению неточных результатов.

Инструкции о подготовке образцов см. в подразделе Процедура ручной предварительной обработки раздела ПРОЦЕДУРА данной инструкции по применению.

Хранение образцов

Тип образца	Температура	Макс. время хранения
Цельная кровь	2 - 8°C	7 дней

Если тестирование откладывается более чем на 7 дней, образцы следует хранить замороженными (-10°C или ниже).

Данное исследование проводилось на системе ARCHITECT i System.

Значения сиролимуза могут подвергнуться сдвигу в случае хранения образцов при температуре 2 - 8°C или после проведения 1 цикла заморозки/разморозки. Общее среднее значение выхода для образцов после 7 дней хранения в холодильнике составляло 96%, а общее среднее значение выхода для замороженных образцов после 1 цикла заморозки/разморозки составляло 104%. Однако отдельные значения составляли > ± 20% от первоначального. Приведенные ниже данные были получены в исследовании стабильности на материале свежих клинических образцов, протестированных или после 7 дней хранения при температуре 2 - 8°C, или после 1 цикла заморозки/разморозки. Эти данные демонстрируют изменения концентрации по отношению ко Дню 0.

Первоначальная концентрация образца, День 0	Среднее изменение в концентрации после 7 дней при температуре 2 - 8 °C	Среднее изменение в концентрации после 1 цикла заморозки/разморозки
5.3 - 7.3 ng/mL	0.1 ng/mL (Диапазон -0.4 - 1.1 ng/mL) n = 4	0.4 ng/mL (Диапазон -0.9 - 1.1 ng/mL) n = 12
12.1 - 15.9 ng/mL	-1.1 ng/mL (Диапазон -4.4 - 0.8 ng/mL) n = 5	0.2 ng/mL (Диапазон -3.5 - 4.6 ng/mL) n = 15
20.6 - 21.3 ng/mL	-0.8 ng/mL (Диапазон -1.1 - 0.7 ng/mL) n = 3	0.9 ng/mL (Диапазон -1.4 - 3.6 ng/mL) n = 9

- Индивидуальные значения концентрации сиролимуза не могут использоваться как единственный показатель для изменения схемы лечения, и каждый пациент должен быть тщательно обследован до изменения схемы лечения.
- В целях получения согласованных результатов анализа оттаявшие образцы, хранившиеся замороженными, необходимо тщательно перемешать. Избегайте многократного проведения циклов заморозки/разморозки.
- После окончания тестирования утилизируйте все оставшиеся предварительно обработанные образцы. Тесты Alinity i Sirolimus нельзя заказать повторно. При повторном тестировании требуется повторное проведение процедуры ручной предварительной обработки, приведенной в разделе ПРОЦЕДУРА данной инструкции по применению.

Транспортировка образцов

Упаковывайте и маркируйте образцы в соответствии с государственными, федеральными и международными требованиями по транспортировке клинических образцов и инфекционных веществ.

Не храните образцы после истечения срока годности, указанного выше.

■ ПРОЦЕДУРА

Предоставляемые материалы

- 09P41 Сиролимус Реагенты (Alinity i Sirolimus Reagent Kit)

Необходимые, но не предоставляемые материалы

- Файл теста Alinity i Sirolimus
- 09P4140 Сиролимус Цельная кровь Реагент осаждающий (Alinity i Sirolimus Whole Blood Precipitation Reagent)
- 1P06 Пробирки предварительной обработки трансплантата Transplant Pretreatment Tubes
- 09P4101 Сиролимус Калибраторы (Alinity i Sirolimus Calibrators)
- Коммерческие контроли, содержащие сиролимус
- Вортекс
- Лабораторная микроцентрифуга
- Сухой жаровой нагреватель и 2 блока нагревания
- Полипропиленовые центрифужные пробирки, совместимые с лабораторной микроцентрифугой
- Раствор пре-триггера (Alinity Pre-Trigger Solution)
- Раствор триггера (Alinity Trigger Solution)
- Концентрированный промывающий буфер (Alinity i-series Concentrated Wash Buffer)
- Прецизионные микропипетки
- Наконечники для пипеток
- Прецизионный дозатор или его эквивалент
- Наконечники Combitips или их эквивалент для использования с прецизионным дозатором

Информацию о материалах, необходимых для работы анализатора, см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 1.

Информацию о материалах, необходимых для процедур технического обслуживания, см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 9.

Процедура ручной предварительной обработки

В тесте Alinity i Sirolimus необходимо предварительно обработать вручную все образцы цельной крови пациентов, Сиролимус Калибраторы (Alinity i Sirolimus Calibrators) и коммерческие контрольные материалы.

Используйте только Сиролимус Цельная кровь Реагент осаждающий (Alinity i Sirolimus Whole Blood Precipitation Reagent) (09P4140).

В случае проведения процедуры ручной предварительной обработки все этапы процедуры должны быть незамедлительно выполнены в последовательном порядке.

Примечание: Если требуется разведение образца, оно должно быть проведено до начала процедуры ручной предварительной обработки. Смотрите раздел Процедуры разведения образцов данной инструкции по применению.

Предупреждение: При предварительной обработке образцов в тесте на сиролимус на анализаторе Alinity i используйте только пробирки предварительной обработки трансплантата Transplant Pretreatment Tubes (кат. № 1P06). Если в тесте Alinity i Sirolimus используются пробирки, отличные от пробирок предварительной обработки трансплантата Transplant Pretreatment Tubes, это может повлиять на надежность результатов других тестов системы Alinity.

Примечание: Руководство по предварительной обработке образцов в тесте на сиролимус со всеми этапами предварительной обработки образца также доступно в технической библиотеке на сайте www.corelaboratory.abbott или у местного представителя компании Abbott.

Процедура ручной предварительной обработки

Внимание: Для получения оптимальных результатов теста Alinity i Sirolimus точно следуйте описанным ниже этапам процедуры ручной предварительной обработки.

1. Тщательно перемешайте каждый образец (образец пациента, калибратор или контроль), медленно переворачивая контейнер **5 - 10** раз. Перемешивание долго хранившихся образцов цельной крови может занять больше времени. Визуально убедитесь, что образец полностью перемешан.

2. **С использованием прецизионной пипетки пипетируйте 150 µL** каждого образца в микроцентрифужную пробирку или эквивалентную полипропиленовую центрифужную пробирку (напр., с круглым дном) незамедлительно после перемешивания. Для каждого из образцов используйте разные пробирки.

Примечание: Необходимо использовать новый наконечник пипетки при аспирации каждых **150 µL** образца. Не вытирайте наконечник для пипетки. Не аспирируйте большее количество, чем требуется. Не используйте единожды использованные наконечники для пипеток в повторном тестировании. Не рекомендуется использование пипеток прямого вытеснения, предварительное смачивание наконечника и обратное пипетирование, поскольку это может спровоцировать получение кодов ошибок и снизить достоверность теста.

3a. **Установите** прецизионную пипетку на объем **300 µL**.

Аспирируйте прецизионной пипеткой **300 µL** Сиролимус Цельная кровь Реагента осаждающего (Alinity i Sirolimus Whole Blood Precipitation Reagent) из флакона, помеченного желтым цветом.

3b. **Добавьте 300 µL** Сиролимус Цельная кровь Реагента осаждающего (Alinity i Sirolimus Whole Blood Precipitation Reagent) к содержимому первой центрифужной пробирки, касаясь наконечником дозатора стенки центрифужной пробирки.

Предупреждение: Каждая пробирка **должна** быть закрыта крышкой и перемешана на вортексе непосредственно после добавления реагента преципитации и до добавления этого реагента в последующие пробирки.

3c. **Закройте крышкой** пробирку и немедленно перемешайте на вортексе.

3d. Тщательно **перемешивайте на вортексе** в течение **5 - 10** секунд сразу после закрытия крышкой каждой пробирки. (Используйте максимальную скорость вортекса).

Предупреждение: Если не перемешать каждую пробирку на вортексе непосредственно после добавления Сиролимус Цельная кровь Реагента осаждающего (Alinity i Sirolimus Whole Blood Precipitation Reagent), будут получены ошибочные результаты тестирования.

Примечание: Визуально убедитесь, что смесь образца с реагентом преципитации однородная, ровная и гомогенная. На дне пробирки не должно быть неперемешанного осадка.

Если остается неперемешанная часть образца, сместите ее, перевернув пробирку и постучав по дну, затем снова перемешайте образец на вортексе. Данное явление указывает на то, что первоначальное перемешивание на вортексе было недостаточным. Немедленное перемешивание на вортексе сокращает время формирования агрегата. Не все вортексы обеспечивают достаточное перемешивание.

Повторите последовательность шагов "добавить, закрыть крышкой и перемешать на вортексе" для последующих образцов. Перемешивайте каждую пробирку в течение одинакового времени и проводите цикл "добавить, закрыть крышкой и перемешать на вортексе" до того, как вы перейдете к обработке следующей пробирки. **Не** добавляйте Сиролимус Цельная кровь Реагент осаждающий (Alinity i Sirolimus Whole Blood Precipitation Reagent) во все пробирки сразу. Каждая пробирка **должна** быть закрыта крышкой и перемешана на вортексе непосредственно после добавления Сиролимус Цельная кровь Реагента осаждающего (Alinity i Sirolimus Whole Blood Precipitation Reagent) и до добавления Сиролимус Цельная кровь Реагента осаждающего (Alinity i Sirolimus Whole Blood Precipitation Reagent) в последующие пробирки.

4. **Загрузите** каждую пробирку в блок нагревания с температурой, установленной на **42°C**. Инкубируйте в течение **10** минут и немедленно центрифугируйте.

Предупреждение: Если образец не будет инкубирован, это приведет к получению ошибочных результатов тестирования.

5. **Загрузите** каждую пробирку в микроцентрифугу, следя за балансом ротора. При необходимости можно добавить для баланса пробирку. Одновременно можно центрифугировать только четное количество пробирок.

Центрифугируйте пробирки в течение по меньшей мере 4 минут при > 9500 x g ОЦС или 38 500 g-минут.

6. **Извлеките** каждую пробирку из центрифуги и **проверьте** на наличие в них плотного осадка и прозрачного супернатанта.
7. **Снимите крышки** с каждой пробирки и **деантируйте** (слейте) супернатант в пробирку предварительной обработки трансплантата **Transplant Pretreatment Tube**, когда анализатор Alinity i готов к загрузке образцов.

Примечание: Для каждого из образцов используйте разные пробирки Transplant Pretreatment Tube.

Предупреждение: При предварительной обработке образцов в тесте на сиролimus на анализаторе Alinity i используйте только пробирки предварительной обработки трансплантата Transplant Pretreatment Tubes (кат. № 1P06). Если в тесте Alinity i Sirolimus используются пробирки, отличные от пробирок предварительной обработки трансплантата Transplant Pretreatment Tubes, это может повлиять на надежность результатов других тестов системы Alinity.

Предупреждение: Не взбалтывайте осадок. **Не пипетируйте** супернатант, чтобы не нарушить целостность осадка.

8. **Перемешивайте на вихре** пробирку предварительной обработки трансплантата Transplant Pretreatment Tube в течение **5 - 10** секунд.

9. **Поместите** пробирку предварительной обработки трансплантата Transplant Pretreatment Tube в штатив образцов Alinity.

Примечание: Поместите пробирку предварительной обработки трансплантата Transplant Pretreatment Tube в штатив образцов таким образом, чтобы ее дно соприкасалось со штативом для образцов.

После окончания тестирования утилизируйте все оставшиеся предварительно обработанные образцы. Тесты Alinity i Sirolimus нельзя заказать повторно. При повторном тестировании требуется повторное проведение процедуры ручной предварительной обработки.

Процедура анализа

Подробное описание процедуры проведения теста см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 5.

- Информацию об обеспечении достаточного объема образца пациента при использовании первичных или аликвотных пробирок см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 4.
- Чтобы минимизировать эффекты испарения, перед проведением теста убедитесь, что в чашечке для образцов присутствует достаточный объем образца.
- Из одной пробирки предварительной обработки трансплантата Transplant Pretreatment Tube для образцов можно сделать не более 3 повторов.
 - Чтобы минимизировать эффекты испарения, все образцы (образцы пациентов, калибраторы и контроли) должны быть протестированы в течение 3 часов после загрузки на борт анализатора Alinity i.
- Информацию о подготовке и использовании калибраторов см. в инструкции по применению к Сиролimus Калибраторы (Alinity i Sirolimus Calibrators).
- Информацию об общих операционных процедурах см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 5.
- Для достижения оптимальных рабочих характеристик важно следовать стандартным процедурам технического обслуживания в соответствии с Руководством по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 9. Если правила работы в вашей лаборатории требуют более частого технического обслуживания, следуйте принятой практике.

Процедуры разведения образцов

Образцы со значением концентрации сиролимуса более 30.00 ng/mL (32.82 pmol/L) помечаются кодом "> 30.00 ng/mL" (">32.82 pmol/L") и могут быть разведены с использованием процедуры ручного разведения.

Процедура ручного разведения

Рекомендуемое разведение: 1:2

Добавьте 150 µL образца к 150 µL калибратора A Alinity i Sirolimus Calibrator A, затем приступайте к проведению Процедуры ручной предварительной обработки, описанной в разделе ПРОЦЕДУРА инструкции по применению.

Оператор должен ввести фактор разведения на вкладке "Specimen" (Образец) или "Control" (Контроль) экрана "Create Order" (Создать заказ). Система будет использовать данный фактор разведения для автоматического расчета концентрации образца и сообщения результата.

Результат до применения фактора разведения должен составлять > 3.00 ng/mL (> 3.28 pmol/L).

Если оператор не ввел фактор разведения, необходимо умножить результат на соответствующий фактор разведения до сообщения результата. Если концентрация разведенного образца меньше 3.00 ng/mL (3.28 pmol/L), не сообщайте этот результат. Повторите тест, используя правильное разведение.

Подробную информацию о заказе разведений см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 5.

Калибровка

Инструкции о проведении калибровки см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 5.

Для оценки калибровки теста необходимо протестировать все контроли.

После принятия и сохранения результатов калибровки теста все последующие образцы можно тестировать без предварительной калибровки, кроме тех случаев, когда:

- Используется набор реагентов с новым номером серии.
- Результаты ежедневной процедуры контроля качества находятся вне статистически обоснованного диапазона контроля качества, используемого для мониторинга и контроля рабочих характеристик системы, как указано в разделе "Процедуры контроля качества" данной инструкции по применению.
 - Если статистически обоснованный диапазон значений контроля недоступен, то период между калибровками не должен превышать 30 дней.

Может потребоваться повторная калибровка теста после процедуры технического обслуживания основных частей системы или ее компонентов или после проведения сервисных процедур.

Процедуры контроля качества

Рекомендуемые требования по контролю качества теста Alinity i Sirolimus заключаются в тестировании по одному контролю всех уровней каждые 24 часа, то есть каждые сутки эксплуатации. Дополнительные контроли следует тестировать в соответствии с местными, государственными и/или федеральными законами или аккредитационными требованиями и политикой контроля качества вашей лаборатории.

Для получения статистически обоснованного диапазона контроля каждая лаборатория должна устанавливать собственные целевые значения концентраций и диапазон концентраций для новых серий контролей на каждом клинически значимом уровне концентрации. В ходе исследования проводится не менее 20 повторов на протяжении нескольких (3 - 5) дней с дальнейшим определением ожидаемого среднего (целевого) значения и вариабельности средних значений (диапазона) в лаборатории на основе полученных результатов.

Чтобы получить репрезентативные данные для дальнейшей работы системы, в данное исследование необходимо включить возможные причины вариабельности:

- Несколько сохраненных калибровок
- Разные серии реагентов
- Разные серии калибраторов
- Разные аналитические модули (если применимо)
- Результаты, получаемые в разное время суток

Информацию или общие рекомендации по контролю качества см. в опубликованных руководствах, напр., в документе C24-A3 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) или в других опубликованных руководствах.¹⁵

- Если процедуры вашей лаборатории требуют более частого мониторинга контроля качества, следуйте принятой практике.
- Если результаты контроля качества не соответствуют принятым критериям, установленным вашей лабораторией, значения результатов тестирования образцов от пациентов могут быть сомнительными. Следуйте принятым вашей лабораторией процедурам контроля качества. Может потребоваться повторная калибровка. Информацию об устранении неисправностей см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 10.
- После загрузки в систему новой серии реагента или калибраторов проверьте результаты контроля качества и критерии приемлемости.

Использование коммерческих контролей должно проводиться в соответствии с руководствами и рекомендациями изготовителя контроля. Диапазоны значений концентраций, указанные в инструкции по применению к контролю, носят исключительно рекомендательный характер.

При использовании любого контрольного материала лаборатория должна убедиться, что матрикс контрольного материала пригоден для использования в тесте в соответствии с инструкцией по применению к тесту.

Рекомендации по процедуре контроля качества

Рекомендации по процедурам контроля качества лаборатории см. в "Basic QC Practices", James O Westgard, Ph.D.¹⁶

Подтверждение заявленных характеристик теста

Протоколы для подтверждения заявленных в инструкции по применению характеристик теста см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел "Подтверждение заявленных характеристик теста".

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Расчет

Тест Alinity i Sirolimus использует четырехпараметрический логистический метод аппроксимации кривой (4PLC, Y-взвешенная кривая) для получения калибровочной кривой и результатов.

Флаги

Результаты некоторых тестов могут сопровождаться информацией в поле "Флаги". Описание флагов, которые могут появляться в этом поле, см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 5.

Интервал измерения

Интервал измерения определяется как диапазон значений в ng/mL (nmol/L), который соответствует границам приемлемых рабочих характеристик для линейности, воспроизводимости и отклонения.

Интервал измерения теста Alinity i Sirolimus составляет 2.00 - 30.00 ng/mL (2.19 - 32.82 nmol/L).

■ ОГРАНИЧЕНИЯ ПРОЦЕДУРЫ

- В диагностических целях результаты следует интерпретировать с учетом других данных; напр., симптомами, результатами других тестов, клиническими проявлениями и др.

- Если результаты теста на сиролимус не соответствуют клинической картине, рекомендуется проводить дополнительное исследование.
- Концентрация сиролимуса в том или ином образце, установленная с использованием тестов различных изготовителей, может отличаться вследствие различий применяемых методик и специфичности реагентов.
- Иммуноанализы не специфичны и перекрестно реагируют с метаболитами. Эта кросс-реактивность может давать положительный сдвиг в результатах пациента по сравнению с методами, специфичными для исходной молекулы (напр., (жидкостная хроматография-масс-спектрометрия/масс-спектрометрия [ЖХ/МС/МС]). Оценку кросс-реактивности теста ARCHITECT Sirolimus с некоторыми метаболитами сиролимуса см. в разделе СПЕЦИФИЧЕСКИЕ РАБОЧИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ, Специфичность. Репрезентативные данные сравнения результатов пациентов в тесте ARCHITECT Sirolimus с результатами метода ЖХ/МС/МС см. в разделе СПЕЦИФИЧЕСКИЕ РАБОЧИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ, Сравнение методов.
- Гетерофильные антитела сыворотки крови человека могут вступать в реакцию с иммуноглобулинами реагента, искажая результаты иммуноанализа *In Vitro*. Пациенты, находящиеся в привычном контакте с животными либо с продуктами, полученными из сыворотки крови животных, в большей степени подвержены подобной интерференции. Для постановки диагноза может потребоваться дополнительная информация.¹⁷
- Образцы, полученные от пациентов, которые принимали препараты, изготовленные на основе моноклональных мышинных антител, в диагностических или терапевтических целях, могут содержать человеческие антитела против мышинных антител (НАМА). Образцы, содержащие НАМА, могут демонстрировать аномальные значения при исследовании в тестах (таких как Alinity i Sirolimus), в которых используются моноклональные мышинные антитела.^{18, 19}

■ ОЖИДАЕМЫЕ ЗНАЧЕНИЯ

Каждой лаборатории рекомендуется устанавливать собственный референсный диапазон, основанный на специфике региона и характеристиках популяции.

ВНИМАНИЕ: Оптимальные концентрации сиролимуса варьируются в зависимости от используемого коммерческого теста и поэтому должны устанавливаться для каждого коммерческого теста отдельно. Значения, полученные различными методиками тестирования, не могут использоваться взаимозаменяемо из-за различий в кросс-реактивности с метаболитами. Также запрещено применение поправочных коэффициентов. При сообщении результатов лаборатория должна указывать примененную методику с целью корректной интерпретации результатов. Оптимальные диапазоны зависят от клинического состояния пациента, индивидуальной чувствительности к иммунодепрессивным свойствам сиролимуса и его побочным эффектам, параллельного приема других иммунодепрессантов, времени, прошедшего после трансплантации, и ряда других факторов. Поэтому индивидуальные значения концентрации сиролимуса не могут использоваться как единственный показатель для изменения схемы лечения, и каждый пациент должен быть тщательно обследован до изменения схемы лечения. Прежде чем сообщать результаты пациента каждое учреждение должно самостоятельно установить оптимальные диапазоны на основании специфики используемого теста и других факторов, относящихся к исследуемой популяции пациентов.

Испытания препарата 301 и 302 изначально выявили безопасность и эффективность иммунодепрессивной терапии сиролимусом в сочетании с полноценной терапией циклоспорином и кортикостероидами. Эти рандомизированные двойные слепые исследования проводились с участием 1295 пациентов, перенесших пересадку почки. Пациентам, принимавшим сиролимус, давали ежедневно дозы в 2 мг или 5 мг после первоначальной ударной дозы, превышающей поддерживающую дозу в три раза. Средняя транзитная концентрация сиролимуса в цельной крови к 6 месяцу после трансплантации по результатам теста IMx Sirolimus составила 9 ng/mL (диапазон 4.5 - 14 ng/mL [от 10го до 90го процентиля]) для группы, получавшей препарат по 2 mg/day, и 17 ng/mL (диапазон 10 - 28 ng/mL [от 10го до 90го процентиля]) для группы, получавшей препарат по 5 mg/day.¹

Было проведено исследование для оценки безопасности и эффективности сиролимуса как поддерживающего режима после отмены приема циклоспорина спустя 3 - 4 месяца после пересадки почки.² В этом рандомизированном исследовании, проводившемся в нескольких центрах, сравнивались показатели пациентов, постоянно принимавших сиролимус, циклоспорин и кортикостероиды, с показателями пациентов, получавших ту же стандартную терапию в течение первых 3 месяцев после трансплантации (до-рандомизированный период), а затем переставших принимать циклоспорин. В период, когда пациент не принимал циклоспорин, были произведены корректировки доз сиролимуса таким образом, чтобы достичь транзитной концентрации сиролимуса в цельной крови в диапазонах от 20 до 30 ng/mL к 12-му месяцу, и затем от 15 до 25 ng/mL (по результатам теста IMx Sirolimus). Через 3 месяца 430 пациентов были случайным образом распределены в две группы: в группу терапии циклоспорином в сочетании с сиролимусом или в группу сиролимуса как поддерживающего режима после отмены циклоспорина. В ходе дальнейшей оценки данных, полученных в тесте IMx Sirolimus, было установлено, что к 4 - 12 месяцу после трансплантации средняя транзитная концентрация сиролимуса в цельной крови составила 10.7 ng/mL (диапазон 6.5 - 15.0 ng/mL [от 10го до 90го процентиля]) для группы, принимавшей сиролимус и циклоспорин (n=215), и 23.3 ng/mL (диапазон 16.9 - 29.3 ng/mL [от 10го до 90го процентиля]) для группы, где терапия циклоспорином была отменена (n=215).

■ СПЕЦИФИЧЕСКИЕ РАБОЧИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

В данном разделе представлены данные по репрезентативным рабочим характеристикам. Результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться от приведенных данных.

На анализаторе Alinity i и системе ARCHITECT i System используются одни и те же реагенты и соотношения образца/реагента.

Если не указано другое, все исследования проводились на анализаторе Alinity i.

Воспроизводимость

Воспроизводимость внутри лаборатории

Было проведено исследование в соответствии с рекомендациями документа EP05-A3 CLSI.²⁰ Исследование проводилось с использованием 1 серии Сиролимус Реагентов (Alinity i Sirolimus Reagent Kit), 1 серии Сиролимус Калибраторов (Alinity i Sirolimus Calibrators) и 1 серии коммерческих контролей на 1 анализаторе. Три контроля и 5 панелей цельной крови человека были протестированы не менее чем в 2 повторях 2 раза в день в течение 20 дней.

Образец	Кол-во	Среднее (ng/mL)	Внутри серии (повторяемость)		Внутри лаборатории (общее) ^a	
			СКО	%KB	СКО	%KB
Уровень 1	80	4.26	0.161	3.8	0.236	5.5
Уровень 2	80	11.13	0.417	3.8	0.549	4.9
Уровень 3	80	23.07	1.042	4.5	1.160	5.0

Образец	Кол-во	Среднее (ng/mL)	Внутри серии (повторяемость)		Внутри лаборатории (общее) ^a	
			СКО	%KB	СКО	%KB
Панель 1	80	7.83	0.227	2.9	0.344	4.4
Панель 2	80	13.69	0.354	2.6	0.563	4.1
Панель 3	80	5.14	0.160	3.1	0.200	3.9
Панель 4	80	10.25	0.209	2.0	0.405	4.0
Панель 5	80	19.52	0.545	2.8	0.964	4.9

Образец	Кол-во	Среднее (nmol/L)	Внутри серии (повторяемость)		Внутри лаборатории (общее) ^a	
			СКО	%KB	СКО	%KB
Уровень 1	80	4.66	0.176	3.8	0.258	5.5
Уровень 2	80	12.17	0.457	3.8	0.601	4.9
Уровень 3	80	25.23	1.139	4.5	1.269	5.0
Панель 1	80	8.56	0.249	2.9	0.376	4.4
Панель 2	80	14.97	0.388	2.6	0.616	4.1
Панель 3	80	5.63	0.175	3.1	0.219	3.9
Панель 4	80	11.21	0.229	2.0	0.443	4.0
Панель 5	80	21.35	0.595	2.8	1.054	4.9

^a Включает вариабельность внутри серии, между сериями и между днями.

Точность открытия

Исследование проводилось с использованием 1 серии Сиролимус Реагентов (Alinity i Sirolimus Reagent Kit), 1 серии Сиролимус Калибраторов (Alinity i Sirolimus Calibrators) и 1 серии коммерческих контролей на 1 анализаторе. К 40 уникальным образцам цельной крови человека с EDTA добавляли известные концентрации сиролимуса для создания 4 целевых концентраций со значениями в пределах интервала измерения. Концентрация сиролимуса определялась с использованием теста Alinity i Sirolimus, и итоговые данные по проценту выхода были рассчитаны для каждого набора образцов.

Набор образцов	Кол-во	Эндогенная концентрация (ng/mL)	Концентрация добавленного сиролимуса (ng/mL)	Измеренный диапазон концентрации (ng/mL)	Диапазон выхода (%)
1	10	< 0.84	7.40	6.65 - 7.59	89.8 - 102.5
2	10	< 0.84	9.40	8.73 - 10.18	92.8 - 108.2
3	10	< 0.84	14.00	12.39 - 14.17	88.5 - 101.2
4	10	< 0.84	20.00	18.70 - 20.57	93.5 - 102.8
					Средний выход = 97.4%

$$\% \text{ выхода} = \frac{\text{Измеренная концентрация} - \text{Эндогенная концентрация}}{\text{Концентрация добавленного сиролимуса}} \times 100$$

Нижние пределы измерения

Было проведено исследование в соответствии с рекомендациями документа EP17-A2 CLSI.²¹ Исследование проводилось с использованием 3 серий Сиролимус Реагентов (Alinity i Sirolimus Reagent Kit) на каждом из 2 анализаторов в течение не менее 3 дней. Наиболее высокие значения предела бланка (ПБ), предела обнаружения (ПО) и предела количественного определения (ПКО) приведены ниже.

	ng/mL (µg/L)	nmol/L
ПБ ^a	0.40	0.44
ПО ^b	0.55	0.60
ПКО ^c	0.84	0.92

^a ПБ определен как 95-й процентиль по результатам исследования образцов с нулевой концентрацией аналита в n ≥ 60 повторях.

^b ПО определен как самая низкая концентрация, при которой аналит может быть выявлен с 95%-й вероятностью по результатам исследования образцов с низкими уровнями концентрации аналита в n ≥ 60 повторях.

° ПКО определен как самая низкая концентрация с максимальным допустимым значением воспроизводимости 20% КВ по результатам исследования образцов с низкими уровнями концентрации аналита в $n \geq 60$ повторях.

Линейность

Было проведено исследование в соответствии с рекомендациями документа EP06-A CLSI.²²

Линейность данного теста сохраняется в интервале измерения 2.00 - 30.00 ng/mL (2.19 - 32.82 nmol/L).

Специфичность

Данное исследование проводилось на системе ARCHITECT i System.

Было проведено исследование теста ARCHITECT Sirolimus в соответствии с рекомендациями документа CLSI EP07-A2.²³ К аликвотам очищенные метаболиты сиролимуса не добавили с целью получить значения в диапазоне 5 - 22 ng/mL. К этим 5 образцам добавили кросс-реактивный раствор. Данные исследования приведены в таблице ниже.

В тесте ARCHITECT Sirolimus были исследованы ВЭЖХ фракции с определяемыми видами метаболитов сиролимуса, обнаруженными в образцах цельной крови человека. Коммерческие очищенные метаболиты сиролимуса не доступны для исследования кросс-реактивности. Метаболиты сиролимуса были подготовлены *In Vitro* путем инкубации сиролимуса с CYP450-3A4. Исходная смесь была очищена с помощью нормально-фазовой хроматографии на колонке с силикагелевым носителем, с последующей второй фракционацией с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ.

Метаболит	Добавленный объем (ng/mL)	Выявленное среднее превышение концентрации (ng/mL, n=5)	% кросс-реактивности ^a
F2 (41-0-деметил-гидроксил-сиролимус)	10	0.87 ^b	8.7
F3 (41-0-деметил-гидроксил-сиролимус; 7-0-деметил-сиролимус)	3	0.12 ^b	7.6
F4 (11-гидрокси-сиролимус)	10	3.7	36.8
F5 (41-0-деметил-сиролимус)	10	2.0	20.3

^a Кросс-реактивность оценивается как интерференция с сиролимусом в образцах цельной крови.

^b Концентрация ниже сообщаемого диапазона теста ARCHITECT Sirolimus.

Интерференция

Данные исследования проводились на анализаторе ARCHITECT i System.

Потенциальную интерференцию оценивали в исследовании в соответствии с рекомендациями документа EP07-A2 CLSI.²³

В образцы цельной крови добавлялись различные препараты и потенциально интерферирующие вещества (триглицериды, гематокрит, билирубин, общий белок, холестерин, мочевая кислота, НАМА и ревматоидный фактор [RF]) при уровнях, указанных в следующих таблицах. Наблюдаемый во время исследования средний выход был в диапазоне 95 - 106%.

Исследуемое вещество	Концентрация исследуемого вещества	Исследуемое вещество	Концентрация исследуемого вещества
Ацетаминофен	200 µg/mL	Канамицин В сульфат	60 µg/mL
Ацикловир	15 µg/mL	Кетоконазол	50 µg/mL
Аллопуринол	50 µg/mL	Лабеталол	17.1 µg/mL
Амикацин*2H ₂ O	150 µg/mL	Лидокаин	60 µg/mL
Амфотерицин В	5.8 µg/mL	Ловастатин	20 µg/mL
Апрезолин	9.6 µg/mL	Миноксидил	60 µg/mL

Исследуемое вещество	Концентрация исследуемого вещества	Исследуемое вещество	Концентрация исследуемого вещества
Азотиоприн	10 µg/mL	Микофеноловая кислота	25 µg/mL
Бромкриптин	1.5 µg/mL	Глюкуронид микофеноловой кислоты	1800 µg/mL
Карбамазепин	120 µg/mL	N-ацетил-прокаионамид	100 µg/mL
Цефтриаксон	840 µg/mL	Надолол	1.2 µg/mL
Хлорамфеникол	250 µg/mL	Никардипин	0.5 µg/mL
Хлорохин	1.5 µg/mL	Пенициллин G Na ⁺	100 µg/mL
Циметидин	100 µg/mL	Фенобарбитал	150 µg/mL
Ципрофлоксацин	7.4 µg/mL	Фенитоин	100 µg/mL
Клонидин	0.01 µg/mL	Празозин	25 µg/mL
Колхицин	0.09 µg/mL	Преднизолон	100 µg/mL
Кортизон	1.2 µg/mL	Преднизон	100 µg/mL
Циклоспорин	3.2 µg/mL	Примидон	100 µg/mL
Дигитоксин	0.08 µg/mL	Пробуклол	600 µg/mL
Дигоксин	0.0048 µg/mL	Прокаионамид	100 µg/mL
Дилтиазем	0.04 µg/mL	Пропранолол	5 µg/mL
Дизопирамид	30 µg/mL	Хинидин	50 µg/mL
Эритромицин	200 µg/mL	Ранитидин	200 µg/mL
Флуконазол	75 µg/mL	Рифампин	50 µg/mL
Флуцитозин	240 µg/mL	Спектиномицин	100 µg/mL
5-флуороцитозин	40 µg/mL	Такролимус	0.06 µg/mL
Фуросемид	20 µg/mL	Тиклопидин	150 µg/mL
Ганцикловир	100 µg/mL	Тобрамицин	20 µg/mL
Гемфиброзил	100 µg/mL	Триметоприм	40 µg/mL
Гентамицин	120 µg/mL	Вальпроевая кислота	144.2 µg/mL
Гидрокортизон	1.2 µg/mL	Ванкомицин	60 µg/mL
Итраконазол	50 µg/mL	Верапамил	10 µg/mL
Канамицин А сульфат	60 µg/mL		

Потенциально интерферирующие вещества	Концентрация
Триглицериды	1500 mg/dL
Гематокрит	≤ 25%, ≥ 55%
Билирубин	40 mg/dL
Общий белок	3 g/dL
Общий белок	12 g/dL
Холестерин	500 mg/dL
Мочевая кислота	20 mg/dL
НАМА	14.5 - 340 ng/mL
RF	20.9 - 445 IU/mL

Сравнение методов

Alinity i Sirolimus в сравн. с ARCHITECT Sirolimus

Было проведено исследование в соответствии с рекомендациями документа EP09-A3 CLSI с использованием метода регрессии Passing-Bablok.²⁴

		Ед-цы	Кол-во	Коефф. корреляции	Пере-сечение	На-клон	Диапазон концентрации
Alinity i Sirolimus	Цельная кровь	ng/mL	157	1.00	-0.35	1.04	2.40 - 29.20
в сравн. с ARCHITECT Sirolimus		(µg/L) nmol/L	157	1.00	-0.38	1.04	2.63 - 31.95

ARCHITECT Sirolimus в сравн. с ЖХ-МС/МС

Данное исследование проводилось на системе ARCHITECT i System.

Исследование проводилось для сравнения теста ARCHITECT Sirolimus с методом ЖХ-МС/МС с использованием образцов цельной крови человека с EDTA, полученных от взрослых пациентов, перенесших пересадку почки, которым назначена терапия сиролимусом. Анализ регрессии проводили с использованием метода Passing-Bablok²⁵.

		Ед- цы	Кол- во	Коефф. кор- реляции	Пересечение (95%-й ДИ)	Наклон (95%-й ДИ)	Диапазон конц-ции
ARCHITECT	Цельная	pg/mL	167	0.91	-0.37	1.18	ЖХ-МС/МС:
Sirolimus	кровь				(-0.89 - 0.12)	(1.11 - 1.65)	1.65 - 29.1
в сравн. с	EDTA					1.27)	ARCHITECT:
ЖХ-МС/МС							2.1 - 29.7

БИБЛИОГРАФИЯ

- MacDonald A, Scarola J, Burke JT, et al. Clinical pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of sirolimus. *Clin Ther* 2000;22(Suppl B):B101-B121.
- Oberbauer R, Kreis H, Johnson RW, et al. Long-term improvement in renal function with sirolimus after early cyclosporine withdrawal in renal transplant recipients: 2-year results of the rapamune maintenance regimen study. *Transplantation* 2003;76(2):364-370.
- Sehgal SN, Baker H, Vézina C. Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic: II. Fermentation, isolation and characterization. *J Antibiot* 1975;28(10):727-732.
- Shaw LM, Kaplan B, Brayman KL. Introduction and overview - advances in therapeutic drug monitoring for immunosuppressants: a review of sirolimus. *Clin Ther* 2000;22(Suppl B):B1-B13.
- Mahalati K, Kahan BD. Clinical pharmacokinetics of sirolimus. *Clin Pharmacokin* 2001;40(8):573-585.
- Rapamune [package insert]. Philadelphia, PA: Wyeth Laboratories; 2006.
- Zimmerman JJ, Kahan BD. Pharmacokinetics of sirolimus in stable renal transplant patients after multiple oral dose administration. *J Clin Pharmacol* 1997;37(5):405-415.
- Holt DW, McKeown DA, Lee TD, et al. The relative proportions of sirolimus metabolites in blood using HPLC with mass-spectrometric detection. *Transplant Proc* 2004;36(10):3223-3225.
- Salm P, Taylor PJ, Pillans PI. Analytical performance of microparticle enzyme immunoassay and HPLC-tandem mass spectrometry in the determination of sirolimus in whole blood. *Clin Chem* 1999;45(12):2278-2280.
- Maleki S, Graves S, Becker S, et al. Therapeutic monitoring of sirolimus in human whole-blood samples by high-performance liquid chromatography. *Clin Ther* 2000;22(Suppl B):B25-B37.
- US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, 29 CFR Part 1910.1030, Bloodborne pathogens.
- US Department of Health and Human Services. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. 5th ed. Washington, DC: US Government Printing Office; December 2009.
- World Health Organization. *Laboratory Biosafety Manual*. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2004.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline—Fourth Edition*. CLSI Document M29-A4. Wayne, PA: CLSI; 2014.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Statistical Quality Control for Quantitative Measurement Procedures: Principles and Definitions; Approved Guideline—Third Edition*. CLSI Document C24-A3. Wayne, PA: CLSI; 2006.
- Westgard JO. *Basic QC Practices*. 3rd ed. Madison, WI: Westgard Quality Corporation; 2010.
- Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988;34(1):27-33.
- Primus FJ, Kelley EA, Hansen HJ, et al. "Sandwich"-type immunoassay of carcinoembryonic antigen in patients receiving murine monoclonal antibodies for diagnosis and therapy. *Clin Chem* 1988;34(2):261-264.
- Schroff RW, Foon KA, Beatty SM, et al. Human anti-murine immunoglobulin responses in patients receiving monoclonal antibody therapy. *Cancer Res* 1985;45(2):879-885.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures: Approved Guideline—Third Edition*. CLSI Document EP05-A3. Wayne, PA: CLSI; 2014.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline—Second Edition*. CLSI Document EP17-A2. Wayne, PA: CLSI; 2012.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline*. CLSI Document EP06-A. Wayne, PA: CLSI; 2003.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline—Second Edition*. CLSI Document EP07-A2. Wayne, PA: CLSI; 2005.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline—Third Edition*. CLSI Document EP09-A3. Wayne, PA: CLSI; 2013.
- Passing H, Bablok W. A new biometrical procedure for testing the equality of measurements from two different analytical methods. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part I. *J Clin Chem Clin Biochem* 1983;21(11):709-720.

Формат чисел:

- В качестве разделителя тысяч используется пробел (пример: 10 000 образцов).
- В качестве разделителя десятичных знаков используется точка (пример: 3.12%).

Используемые символы

Символы ISO 15223	
	См. инструкцию по применению
	Изготовитель
	Достаточно для
	Температурный диапазон
	Использовать до/Срок годности
	Медицинское изделие для диагностики <i>In Vitro</i>
	Номер серии
	Каталожный номер
	Серийный номер
Другие символы	
	Дилуэнт теста
	Конъюгат
	Содержит азид натрия. При контакте с кислотами образуется высокотоксичный газ.
	Дистрибьютор в США
	Информация только для США
	Картридж был перевернут
	Микрочастицы
	Изготовлено для Abbott
	Страна происхождения: США
	Для использования только медицинским работником (применимо только к классификации США).

Alinity, ARCHITECT, IMx и соответствующие торговые знаки являются торговыми марками компании Abbott. Другие торговые марки являются собственностью соответствующих владельцев.

Abbott Ireland
Diagnostics Division
Finisklin Business Park
Sligo
Ireland
+353-71-9171712



Fujirebio Diagnostics, Inc.
201 Great Valley Parkway
Malvern, Pennsylvania 19355, USA

Abbott Laboratories
Abbott Park, IL 60064 USA

Сервисная поддержка: Обращайтесь к своему местному представителю или смотрите контактную информацию для вашей страны на сайте www.corelaboratory.abbott

Редакция: май 2022 г.
©2018, 2022 Abbott Laboratories

Авторизованный представитель изготовителя на территории России и других стран СНГ:

ООО "Эбботт Лэбораториз", 125171, Россия, г. Москва,
Ленинградское шоссе, 16А, строение 1,
Тел: +7 (495) 258 42 80; факс: +7 (495) 258 42 81

Такролимус Реагенты (Alinity i Tacrolimus Reagent Kit)

См. выделенные изменения. Редакция: декабрь 2022 г.

REF 09P4220

Необходимо точно следовать инструкциям. При отклонении от инструкций надежность результатов теста не гарантируется.

■ НАИМЕНОВАНИЕ (сокращенное)

Такролимус Реагенты (Alinity i Tacrolimus Reagent Kit)

■ НАЗНАЧЕНИЕ

Тест с использованием Такролимус Реагенты (Alinity i Tacrolimus Reagent Kit) является хемилюминесцентным иммуноанализом на микрочастицах (CMIA) для количественного определения такролимуса в цельной крови человека на анализаторе Alinity i. Тест с использованием Такролимус Реагенты (Alinity i Tacrolimus Reagent Kit) применяется в качестве вспомогательного средства при лечении пациентов, перенесших пересадку печени или почки, которым назначена терапия такролимусом.^{1, 2}

■ КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ТЕСТА

Такролимус является иммунодепрессивным препаратом, открытым в 1984 году компанией Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd. Препарат продемонстрировал свою эффективность при лечении реакции отторжения органов после проведения трансплантации. Были опубликованы результаты испытаний с пересадкой печени³ и почки.^{4, 5} На данный момент клинические исследования по различным показаниям продолжаются.

Такролимус связывается с семейством белков, именуемым белками, связывающими FK506 (такролимус) (FKBP - FK-связывающий белок).^{6, 7} Образование более крупного пентамерного комплекса, состоящего из FKBP, такролимуса, калмодулина и кальциневринов А и В, ведет к ингибированию фосфатазной активности кальциневрина.⁸ Действие факторов транскрипции, требующих дефосфорилирования для транспортировки к ядру клетки, таким образом ингибируется и провоцирует блокировку пролиферации и функционирования Т-клеток.

Такролимус можно применять внутривенно или перорально. Абсорбция из желудочно-кишечного тракта неровная и нерегулярная.⁹ Исследования фармакокинетики такролимуса показали, что между пациентами, перенесшими операцию по пересадке органов, существуют большие внутри- и меж-индивидуальные различия в кинетике.^{10, 11}

Исследования фармакокинетики также показали, что цельная кровь является более подходящей средой, чем плазма крови для выявления фармакокинетических характеристик такролимуса. Такролимус связывается с белками, преимущественно с альбумином и α-1-кислотным гликопротеином, а также активно связывается с эритроцитами. Распределение такролимуса между цельной кровью и плазмой крови зависит от ряда факторов, например, гематокрита, температуры отделения плазмы крови, концентрации препарата и концентрации белка в плазме крови. В исследовании, проводившемся в США, соотношение концентраций в цельной крови и плазме крови находится в диапазоне от 12 до 67 (средняя величина - 35).¹²

Такролимус эффективно метаболизируется в микросомах печени и тонкой кишки, используя ферменты цитохрома Р-450.¹³ Было выявлено девять различных метаболитов такролимуса; несколько метаболитов было найдено и протестировано в цельной крови.¹⁴⁻¹⁸

Применение такролимуса связано с серьезными токсическими побочными эффектами, в основном с нефротоксичностью.^{19, 20} В настоящее время не установлено, является ли нефротоксичность такролимуса результатом действия самого препарата, его метаболитов или комбинации того и другого. К другим побочным эффектам относятся нейротоксичность, гипертензия, бессонница и тошнота.²¹

■ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ПРОЦЕДУРЫ

Данный тест является отложенным одноступенчатым иммуноанализом для количественного определения такролимуса в цельной крови человека с использованием технологии хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах (CMIA).

До начала автоматизированных операций на анализаторе Alinity i, осуществляется ручная предварительная обработка образца, в ходе которой образец цельной крови экстрагируется с помощью реагента преципитации и центрифугируется. Супернатант декантируется в пробирку предварительной обработки трансплантата, которая помещается в анализатор Alinity i.

Смешиваются и инкубируются образец, парамагнитные микрочастицы, сенсibilизированные антителами к такролимусу, и дилуент теста. Такролимус, присутствующий в образце, связывается с микрочастицами, сенсibilизированными антителами к такролимусу. Для создания реакционной смеси добавляется акридин-меченый конъюгат такролимуса. Такролимус в акридин-меченом конъюгате конкурирует за связывающие центры на микрочастицах, сенсibilизированных антителами к такролимусу. Реакционная смесь инкубируется. После цикла промывки к реакционной смеси добавляются растворы пре-триггера и триггера.

Получаемая в результате хемилюминесцентная реакция измеряется в относительных световых единицах (RLU). Между количеством такролимуса в образце и RLU, детектированными оптической системы, существует обратная зависимость.

Подробную информацию о системе и технологии анализа см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 3.

■ РЕАГЕНТЫ**Содержимое набора**

Такролимус Реагенты (Alinity i Tacrolimus Reagent Kit) 09P42
Объем (mL), указанный в таблице ниже, обозначает объем на картридж.

REF	09P4220
Количество тестов в картридже	100
Количество картриджей в наборе	2
Количество тестов в наборе	200
MICROPARTICLES	6.6 mL
CONJUGATE	7.8 mL
ASSAY DILUENT	9.4 mL

MICROPARTICLES Микрочастицы, сенсibilизированные антителами к такролимусу (мышинными, моноклональными), в EDTA-буфере с протеиновым (бычьим) стабилизатором. Минимальная концентрация: 0.09% твердого вещества. Консерванты: Азид натрия и ProClin 950.

REF	09P4220
CONJUGATE	Акридин-меченый конъюгат такролимуса в цитратном буфере с протеиновым (бычьим) стабилизатором. Минимальная концентрация: 5.0 ng/mL. Консервант: ProClin 300.
ASSAY DILUENT	MES-буфер и натрия хлорид. Консерванты: ProClin 950 и ProClin 300.

Предупреждения и меры предосторожности

- **IVD**
- Для диагностики *In Vitro*
- **Rx ONLY**

Меры предосторожности

ВНИМАНИЕ: Данный продукт предполагает работу с образцами, полученными от человека. Рекомендуется считать все материалы, полученные от человека, потенциально инфекционными и обращаться с ними в соответствии со Стандартом по обращению с гемоконтактными патогенами, разработанным Управлением США по охране труда и промышленной гигиене (OSHA). При работе с материалами, содержащими или предположительно содержащими инфекционные агенты, следует соблюдать правила биологической безопасности, уровень 2, или другие соответствующие правила биологической безопасности.²²⁻²⁵

Следующие предупреждения и меры предосторожности относятся к: MICROPARTICLES	
ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ	Содержит метилизотиазолон и азид натрия.
H317	Может вызывать аллергическую кожную реакцию.
EUN032	При контакте с кислотами образуется высокотоксичный газ.
Предотвращение	
P261	Избегать вдыхания тумана/паров/аэрозолей.
P272	Не выносить загрязненную одежду с рабочего места.
P280	Пользоваться защитными перчатками/защитной одеждой/средствами защиты глаз.
Реагирование	
R302+R352	ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ: Промыть большим количеством воды.
R333+P313	При раздражении кожи или появлении сыпи: Обратиться к врачу.
R362+P364	Снять загрязненную одежду и выстирать ее перед использованием.
Утилизация	
P501	Утилизируйте содержимое/контейнер как эпидемиологически опасные отходы в соответствии с локальными санитарно-эпидемиологическими требованиями.

Следующие предупреждения и меры предосторожности относятся к: CONJUGATE	
ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ	Содержит метилизотиазолон.
H317	Может вызывать аллергическую кожную реакцию.

Предотвращение	
P261	Избегать вдыхания тумана/паров/аэрозолей.
P272	Не выносить загрязненную одежду с рабочего места.
P280	Пользоваться защитными перчатками/защитной одеждой/средствами защиты глаз.
Реагирование	
R302+P352	ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ: Промыть большим количеством воды.
R333+P313	При раздражении кожи или появлении сыпи: Обратиться к врачу.
R362+P364	Снять загрязненную одежду и выстирать ее перед использованием.
Утилизация	
P501	Утилизируйте содержимое/контейнер как эпидемиологически опасные отходы в соответствии с локальными санитарно-эпидемиологическими требованиями.

Следующие предупреждения и меры предосторожности относятся к: ASSAY DILUENT	
ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ	Содержит морфолинозтансульфоновую кислоту* и метилизотиазолон.
H317	Может вызывать аллергическую кожную реакцию.
H316*	Вызывает легкое раздражение кожи.
Предотвращение	
P261	Избегать вдыхания тумана/паров/аэрозолей.
P272	Не выносить загрязненную одежду с рабочего места.
P280	Пользоваться защитными перчатками/защитной одеждой/средствами защиты глаз.
Реагирование	
R302+P352	ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ: Промыть большим количеством воды.
R333+P313	При раздражении кожи или появлении сыпи: Обратиться к врачу.
R362+P364	Снять загрязненную одежду и выстирать ее перед использованием.
Утилизация	
P501	Утилизируйте содержимое/контейнер как эпидемиологически опасные отходы в соответствии с локальными санитарно-эпидемиологическими требованиями.

* Не применимо на территории действия Регламента ЕС № 1272/2008 (CLP) или Стандарта оповещения об опасности Управления США по охране труда и промышленной гигиене (OSHA) 29 CFR 1910.1200 (HCS) 2012.

Для безопасной утилизации данного продукта следуйте местным требованиям по утилизации химических веществ совместно с рекомендациями и данными, представленными в паспорте безопасности продукта. Наиболее актуальную информацию об опасности см. в паспорте безопасности продукта.

Паспорта безопасности доступны на сайте www.corelaboratory.abbott или у местного представителя.

Подробную информацию о необходимых мерах предосторожности при работе с анализатором см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 8.

Обращение с реагентами

- После получения набора расположите невскрытую коробку зеленой полосой сверху и аккуратно переверните к себе и от себя (на 180 градусов) 5 раз, затем расположите коробку зеленой полосой снизу и снова переверните к себе и от себя (на 180 градусов) 5 раз. В результате жидкость будет равномерно распределена по внутренней поверхности флаконов, находящихся внутри картриджа. При транспортировке реагентов микрочастицы могут осесть на мембрану крышки реагента.
 - Поставьте отметку на упаковке реагента, означающую, что она была перевернута в соответствии с инструкциями.
- После перемешивания и перед использованием оставьте картридж реагента на 1 час в вертикальном положении до исчезновения пузырьков, которые могли образоваться при перемешивании.
- Если картридж реагента опрокинулся, приведите его в вертикальное положение и оставьте на 1 час до исчезновения пузырьков, которые могли образоваться.
- Реагенты подвержены формированию пены и пузырьков. Пузырьки в реагенте могут помешать определению уровня реагента в картридже и привести к недостаточной аспирации реагента, что может значительно повлиять на правильность результатов.

Подробную информацию об обращении с реагентами при работе с анализатором см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 7.

Хранение реагентов

	Температура хранения	Макс. время хранения	Дополнительные инструкции по хранению
Невскрытый картридж	2 - 8°C	До окончания срока годности	Храните в вертикальном положении. Если картридж хранился не вертикально, аккуратно переверните картридж 10 раз и перед использованием оставьте на 1 час в вертикальном положении.
На борту	Температура в системе	30 дней	
Вскрытый картридж	2 - 8°C	До окончания срока годности	Храните в вертикальном положении. Если картридж хранился не вертикально, утилизируйте картридж. Не используйте повторно крышки реагента изготовителя или замещаемые крышки ввиду риска контаминации и возможности нарушения рабочих характеристик реагента.

Реагенты можно хранить как на борту системы, так и вне ее. После извлечения реагентов из системы храните их в вертикальном положении с надетыми новыми замещаемыми

крышками при температуре 2 - 8°C. Реагенты, хранящиеся вне системы, рекомендуется хранить в фабричных лотках и упаковках для обеспечения вертикального положения.

Подробную информацию о выгрузке реагентов из системы см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 5.

Показатели порчи реагентов

Ошибка калибровки или выход значения контроля за пределы диапазона допустимых значений может свидетельствовать о порче реагентов. Результаты соответствующих тестов следует считать неверными, образцы должны быть протестированы повторно. Может потребоваться повторная калибровка теста. Информацию об устранении неисправностей см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 10.

■ ПРОЦЕДУРА РАБОТЫ НА АНАЛИЗАТОРЕ

Необходимо установить файл теста Alinity i Tacrolimus перед проведением теста на анализаторе Alinity i.

Для выполнения теста на анализаторе должно быть установлено программное обеспечение Alinity ci-series версии 2.6.0 или выше.

Подробную информацию об установке файла теста, просмотре и редактировании параметров анализа см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 2.

Информацию о выводе на печать параметров анализа см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 5.

Подробное описание процедур работы с системой см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series.

Альтернативные единицы измерения результата

Для выбора альтернативной единицы измените параметр теста "Единицы измерения".

Формула пересчета:

(Концентрация в стандартных единицах измерения результата) x (Фактор пересчета) = (Концентрация в альтернативных единицах измерения результата)

Стандартные единицы измерения результата	Фактор пересчета	Альтернативные единицы измерения результата
ng/mL	1.2438	nmol/L
	1.0	µg/L

■ СБОР ОБРАЗЦА И ПОДГОТОВКА К АНАЛИЗУ

Типы образцов

Для использования в тесте верифицированы следующие типы образцов.

Другие типы образцов и пробирок для сбора образцов не были верифицированы на пригодность к использованию в данном тесте.

Тип образца	Пробирки для сбора образцов
Цельная кровь	EDTA

- Не используйте образцы трупной крови или другие физиологические жидкости.
- Рекомендуется указывать на флаконах с образцами время сбора и последнюю дату приема терапевтического препарата.
- Для анализатора не предусмотрена опция верификации типов используемых образцов. В обязанности оператора системы входит проверка правильности указания типов образцов, используемых в тесте.

Состояние образцов

- Не используйте:
 - образцы, инактивированные нагреванием
 - образцы с явной микробной контаминацией
- Рекомендуется использование одноразовых пипеток и наконечников для пипеток для предотвращения перекрестной контаминации.

Подготовка к анализу

- Следуйте инструкциям изготовителя пробирок для сбора образцов.

Подготовьте замороженные образцы следующим образом:

- Перед перемешиванием замороженные образцы необходимо полностью разморозить.
- Тщательно перемешайте размороженные образцы на вортексе на низкой скорости или перевернув пробирки 10 раз.
- Визуально проверьте образцы. Если наблюдается расслоение или стратификация, повторяйте перемешивание до тех пор, пока образцы не станут визуально однородными.
- Недостаточное перемешивание образцов может привести к получению неточных результатов.

Следуйте процедуре ручной предварительной обработки, описанной в разделе ПРОЦЕДУРА данной инструкции по применению.

Хранение образцов

Тип образца	Температура	Макс. время хранения
Цельная кровь	2 - 8°C	7 дней ²⁶

Если тестирование откладывается более чем на 7 дней, образцы следует хранить замороженными (-10°C или ниже).

Выход такролимуса через 6 месяцев хранения образцов в замороженном состоянии составил > 90%, однако через 9 месяцев хранения наблюдали снижение концентрации на 46%.¹

Чтобы гарантировать согласованные результаты теста, оттаявшие образцы необходимо тщательно перемешать.

Избегайте многократных циклов заморозки/разморозки.

После окончания тестирования утилизируйте все оставшиеся предварительно обработанные образцы. Тест Alinity i Tacrolimus нельзя заказать повторно. Для выполнения повторного исследования требуется повторно выполнить процедуру ручной предварительной обработки, описанную в разделе ПРОЦЕДУРА данной инструкции по применению.

Транспортировка образцов

Упаковывайте и маркируйте образцы в соответствии с государственными, федеральными и международными требованиями по транспортировке клинических образцов и инфекционных веществ.

ПРОЦЕДУРА

Предоставляемые материалы

- 09P42 Такролимус Реагенты (Alinity i Tacrolimus Reagent Kit)

Необходимые, но не предоставляемые материалы

- Файл теста Alinity i Tacrolimus
- 09P4240 Такролимус Цельная кровь Реагент осаждающий (Alinity i Tacrolimus Whole Blood Precipitation Reagent)
- 1P06 Пробирки предварительной обработки транспланта для определения in vitro концентрации иммуносупрессантов (Transplant Pretreatment Tubes)
- 09P4201 Такролимус Калибраторы (Alinity i Tacrolimus Calibrators)
- Коммерческие контроли, содержащие такролимус
- Вортекс
- Лабораторная микроцентрифуга
- Полипропиленовые центрифужные пробирки, совместимые с лабораторной микроцентрифугой
- Раствор пре-триггера (Alinity Pre-Trigger Solution)
- Раствор триггера (Alinity Trigger Solution)
- Концентрированный промывающий буфер (Alinity i-series Concentrated Wash Buffer)
- Прецизионные микропипетки

- Наконечники для пипеток
- Прецизионный дозатор или его эквивалент
- Наконечники Combitips или их эквивалент для использования с прецизионным дозатором

Информацию о материалах, необходимых для работы анализатора, см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 1.

Информацию о материалах, необходимых для процедур технического обслуживания, см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 9.

Процедура ручной предварительной обработки

В тесте Alinity i Tacrolimus необходимо предварительно обрабатывать вручную все образцы цельной крови пациентов, Такролимус Калибраторы (Alinity i Tacrolimus Calibrators) и коммерческие контроли.

Используйте только Такролимус Цельная кровь Реагент осаждающий (Alinity i Tacrolimus Whole Blood Precipitation Reagent) (09P4240).

Во время процедуры ручной предварительной обработки все этапы процедуры следует выполнять незамедлительно и последовательно.

Примечание: Если требуется разведение образца, оно должно быть проведено до начала процедуры ручной предварительной обработки. См. раздел Процедуры разведения образцов данной инструкции по применению.

Предупреждение: При предварительной обработке образцов в тесте на такролимус на анализаторе Alinity i используйте только Пробирки предварительной обработки транспланта для определения in vitro концентрации иммуносупрессантов (Transplant Pretreatment Tubes) (кат. № 1P06). Если в тесте Alinity i Tacrolimus используются пробирки, отличные от Пробирок предварительной обработки транспланта для определения in vitro концентрации иммуносупрессантов (Transplant Pretreatment Tubes), это может повлиять на надежность результатов других тестов Alinity.

Предупреждение: Все предварительно обработанные образцы (образцы пациентов, контроли или калибраторы) должны быть исследованы в течение 30 минут после их декантирования в пробирки предварительной обработки транспланта и помещения на борт анализатора Alinity i. Все образцы, исследуемые в тесте Alinity i Tacrolimus, должны иметь приоритетную загрузку. Приоритетная загрузка образцов предотвращает испарение, влияющее на результаты исследования. Одновременно в анализатор Alinity i может быть загружено не более 100 образцов для теста на такролимус. Информацию о загрузке приоритетных образцов см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 5.

Примечание: Руководство по предварительной обработке образцов в тесте на такролимус со всеми этапами предварительной обработки образца также доступно в технической библиотеке (www.corelaboratory.abbott) или у вашего представителя компании Abbott.

Процедура ручной предварительной обработки

Внимание: Для получения оптимальных результатов теста Alinity i Tacrolimus точно следуйте описанным ниже этапам процедуры ручной предварительной обработки.

1. Тщательно **перемешайте** каждый образец (образец пациента, калибратор или контроль), медленно перевернув контейнер **5 - 10** раз. Перемешивание долго хранившихся образцов цельной крови может занять больше времени. Визуально убедитесь, что образец полностью перемешан.

2. **Прецизионной пипеткой дозируйте 200 µL** каждого образца в микроцентрифужную пробирку или эквивалентную полипропиленовую центрифужную пробирку (напр., с круглым дном) незамедлительно после перемешивания. Для каждого из образцов используйте разные пробирки.

Примечание: Необходимо использовать новый наконечник пипетки при аспирации каждых **200 µL** образца. Не вытирайте наконечник для пипетки. Не аспирируйте большее количество, чем требуется. Не используйте единожды использованные наконечники для пипеток в повторном тестировании. Не рекомендуется применять пипетки прямого вытеснения, предварительное смачивание наконечника и обратное пипетирование, поскольку это может спровоцировать получение кодов ошибок и снизить достоверность теста.

- 3a. **Установите** прецизионный дозатор (репитер-пипетку) на объем **200 µL**. **Наполните** дозатор достаточным количеством Такролимус Целая кровь Реагента осаждающего (Alinity i Tacrolimus Whole Blood Precipitation Reagent) из флакона, помеченного синим цветом.

Удалите воздушные пузырьки из дозатора, выпустив небольшое количество реагента преципитации в контейнер для отходов.

Примечание: Не кладите наполненную репитер-пипетку на лабораторный стол, чтобы из нее не пролился реагент. Такролимус Целая кровь Реагент осаждающий (Alinity i Tacrolimus Whole Blood Precipitation Reagent) сильно подвержен испарению. Для предотвращения испарения держите флакон плотно закрытым в перерывах между использованиями.

- 3b. **Добавьте 200 µL** Такролимус Целая кровь Реагента осаждающего (Alinity i Tacrolimus Whole Blood Precipitation Reagent) к содержимому первой центрифужной пробирки, касаясь наконечником дозатора стенки центрифужной пробирки.

Предупреждение: Каждая пробирка **должна** быть закрыта крышкой и перемешана на вортексе непосредственно после добавления Такролимус Целая кровь Реагента осаждающего (Alinity i Tacrolimus Whole Blood Precipitation Reagent) и до добавления этого реагента в последующие пробирки.

- 3c. **Закройте крышкой** первую пробирку и **немедленно** перемешайте на вортексе.

- 3d. Тщательно **перемешайте на вортексе** в течение **5 - 10** секунд. Используйте максимальную скорость вортекса.

Предупреждение: Если не перемешать каждую пробирку на вортексе непосредственно после добавления Такролимус Целая кровь Реагента осаждающего (Alinity i Tacrolimus Whole Blood Precipitation Reagent), будут получены ошибочные результаты тестирования.

Примечание: Визуально убедитесь, что смесь образца с реагентом преципитации однородная, ровная и гомогенная. На дне пробирки не должно быть неперемешанного осадка. Если остается неперемешанная часть образца, сместите ее, перевернув пробирку и постучав по дну, затем снова перемешайте образец на вортексе. Данное явление указывает на то, что первоначальное перемешивание на вортексе было недостаточным. Немедленное перемешивание на вортексе сокращает время для формирования агрегата. Не все вортексы обеспечивают достаточное перемешивание.

Повторите последовательность шагов "добавить, закрыть крышкой и перемешать на вортексе" для каждого последующего образца. Перемешивайте каждую пробирку в течение одинакового времени и проводите цикл "добавить, закрыть крышкой и перемешать на вортексе" до того, как вы перейдете к обработке следующей пробирки. **Не добавляйте** Такролимус Целая кровь Реагент осаждающий (Alinity i Tacrolimus Whole Blood Precipitation Reagent) во все пробирки сразу. Каждая пробирка **должна** быть закрыта крышкой и перемешана на вортексе непосредственно после добавления Такролимус Целая кровь Реагента осаждающего (Alinity i Tacrolimus Whole Blood Precipitation Reagent) и до добавления этого реагента в последующие пробирки.

4. **Загрузите** каждую пробирку в микроцентрифугу, следя за балансом ротора. При необходимости можно добавить дополнительную пробирку для баланса. Одновременно можно центрифугировать только четное количество пробирок.

Центрифугируйте пробирки в течение по меньшей мере 4 минут при > 9500 x g ОЦС или 38 500 g-минут.

5. **Извлеките** каждую пробирку из центрифуги и **проверьте** на наличие в них плотного осадка и прозрачного супернатанта.

6. **Снимите крышки** с каждой пробирки и **декантируйте** (слейте) супернатант в **пробирку предварительной обработки транспланта**, когда анализатор Alinity i готов к загрузке образцов.

Предупреждение: Не взбалтывайте осадок. **Не пипетируйте** супернатант, чтобы не нарушить целостность осадка.

Примечание: Для каждого из образцов используйте разные пробирки предварительной обработки транспланта.

Предупреждение: При предварительной обработке образцов в тесте на такролимус на анализаторе Alinity i используйте только Пробирки предварительной обработки транспланта для определения in vitro концентрации иммуносупрессантов (Transplant Pretreatment Tubes) (кат. № 1P06). Если в тесте Alinity i Tacrolimus используются пробирки, отличные от Пробирок предварительной обработки транспланта для определения in vitro концентрации иммуносупрессантов (Transplant Pretreatment Tubes), это может повлиять на надежность результатов других тестов Alinity.

Предупреждение: Все предварительно обработанные образцы (образцы пациентов, контроли или калибраторы) должны быть исследованы в течение **30 минут** после их декантирования в пробирки предварительной обработки транспланта и помещения на борт анализатора Alinity i. Все образцы, исследуемые в тесте Alinity i Tacrolimus, должны иметь приоритетную загрузку. Приоритетная загрузка образцов предотвращает испарение, влияющее на результаты исследования. Одновременно в анализатор Alinity i может быть загружено не более 100 образцов для теста на такролимус. Информацию о загрузке приоритетных образцов см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 5.

7. **Перемешивайте на вортексе** пробирку предварительной обработки транспланта в течение **5 - 10** секунд.

8. **Поместите** пробирку предварительной обработки транспланта в штатив для образцов Alinity.

Примечание: Поместите пробирку предварительной обработки транспланта в штатив так, чтобы она касалась дна штатива.

После окончания тестирования утилизируйте все оставшиеся предварительно обработанные образцы. Тест Alinity i Tacrolimus нельзя заказать повторно. Для выполнения повторного исследования требуется повторно выполнить процедуру ручной предварительной обработки.

Процедура анализа

Подробное описание процедуры проведения теста см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 5.

- Информацию об обеспечении достаточного объема образца пациента при использовании первичных или аликвотных пробирок см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 4.
- Чтобы минимизировать эффекты испарения, перед проведением теста убедитесь, что в чашечке для образцов присутствует достаточный объем образца.
- Из одной пробирки предварительной обработки транспланта для образцов можно сделать не более 3 повторов.
 - **Все предварительно обработанные образцы (образцы пациентов, контроли или калибраторы) должны быть исследованы в течение 30 минут после их декантирования в пробирки предварительной обработки транспланта и помещения на борт анализатора Alinity i.**
 - **Все образцы, исследуемые в тесте Alinity i Tacrolimus, должны иметь приоритетную загрузку. Приоритетная загрузка образцов предотвращает испарение, влияющее на результаты исследования. Одновременно в анализатор Alinity i может быть загружено не более 100 образцов для теста на такролимус. Информацию о загрузке приоритетных образцов см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 5.**
- Информацию о подготовке и использовании калибраторов см. в инструкции по применению к Такролимус Калибраторам (Alinity i Tacrolimus Calibrators).
- Информацию об общих операционных процедурах см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 5.
- Для оптимальных рабочих характеристик важно проводить процедуры технического обслуживания в соответствии с Руководством по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 9. Проводите процедуры технического обслуживания чаще, если этого требуют правила вашей лаборатории.

Процедуры разведения образцов

Образцы со значением концентрации такролимуса более 30.0 ng/mL (37.3 pmol/L) помечаются кодом "> 30.0 ng/mL" (">37.3 pmol/L") и могут быть разведены с использованием процедуры ручного разведения.

Процедура ручного разведения

Рекомендуемое разведение: 1:2

Добавьте 150 µL образца к 150 µL калибратора А из комплекта Такролимус Калибраторы (Alinity i Tacrolimus Calibrators), затем приступайте к выполнению процедуры ручной предварительной обработки, описанной в разделе ПРОЦЕДУРА данной инструкции по применению.

Оператор должен ввести фактор разведения на вкладке "Specimen" (Образец) или "Control" (Контроль) экрана "Create Order" (Создать заказ). Система будет использовать данный фактор разведения для автоматического расчета концентрации образца и сообщения результата.

Результат до применения фактора разведения должен составлять > 3.0 ng/mL (>3.7 pmol/L).

Если оператор не ввел фактор разведения, необходимо умножить результат на соответствующий фактор разведения до сообщения результата. Если концентрация разведенного образца меньше 3.0 ng/mL (3.7 pmol/L), не сообщайте этот результат. Повторите тест, используя правильное разведение.

Подробную информацию о заказе разведений см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 5.

Калибровка

Инструкции о проведении калибровки см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 5.

Для оценки калибровки теста необходимо протестировать все контроли.

После принятия и сохранения результатов калибровки теста все последующие образцы можно тестировать без предварительной калибровки, кроме тех случаев, когда:

- Используется набор реагентов с новым номером серии.
- Результаты ежедневной процедуры контроля качества находятся вне статистически обоснованного диапазона контроля качества, используемого для мониторинга и контроля рабочих характеристик системы, как указано в разделе "Процедуры контроля качества" данной инструкции по применению.
 - Если статистически обоснованный диапазон значений контроля недоступен, то период между калибровками не должен превышать 30 дней.

Может потребоваться повторная калибровка теста после процедуры технического обслуживания основных частей системы или ее компонентов или после проведения сервисных процедур.

Процедуры контроля качества

Рекомендуемые требования по контролю качества теста Alinity i Tacrolimus заключаются в тестировании по одному контролю всех уровней каждые 24 часа, то есть каждые сутки эксплуатации.

Дополнительные контроли следует тестировать в соответствии с местными, государственными и/или федеральными законами или аккредитационными требованиями и политикой контроля качества вашей лаборатории.

Для получения статистически обоснованного диапазона контроля каждая лаборатория должна устанавливать собственные целевые значения концентраций и диапазон концентраций для новых серий контролей на каждом клинически значимом уровне концентрации. В ходе исследования проводится не менее 20 повторов на протяжении нескольких (3 - 5) дней с дальнейшим определением ожидаемого среднего (целевого) значения и вариабельности средних значений (диапазона) в лаборатории на основе полученных результатов. Чтобы получить репрезентативные данные для дальнейшей работы системы, в данное исследование необходимо включить возможные причины вариабельности:

- Несколько сохраненных калибровок
- Разные серии реагентов
- Разные серии калибраторов
- Разные аналитические модули (если применимо)
- Результаты, получаемые в разное время суток

Информацию или общие рекомендации по контролю качества см. в опубликованных руководствах, напр., в документе C24-A3 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) или в других опубликованных руководствах.²⁷

- Если процедуры вашей лаборатории требуют более частого мониторинга контроля качества, следуйте принятой практике.
- Если результаты контроля качества не соответствуют принятым критериям, установленным вашей лабораторией, значения результатов тестирования образцов от пациентов могут быть сомнительными. Следуйте принятым вашей лабораторией процедурам контроля качества. Может потребоваться повторная калибровка. Информацию об устранении неисправностей см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 10.

- После загрузки в систему новой серии реагента или калибраторов проверьте результаты контроля качества и критерии приемлемости.

Использование коммерческих контролей должно проводиться в соответствии с руководствами и рекомендациями изготовителя контроля. Диапазоны значений концентраций, указанные в инструкции по применению к контролю, носят исключительно рекомендательный характер.

При использовании любого контрольного материала лаборатория должна убедиться, что матрикс контрольного материала пригоден для использования в тесте в соответствии с инструкцией по применению к тесту.

Рекомендации по процедуре контроля качества

Рекомендации по процедурам контроля качества лаборатории см. в "Basic QC Practices", James O Westgard, Ph.D.²⁸

Подтверждение заявленных характеристик теста

Протоколы для подтверждения заявленных в инструкции по применению характеристик теста см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел "Подтверждение заявленных характеристик теста".

РЕЗУЛЬТАТЫ

Расчет

Тест Alinity i Tacrolimus использует четырехпараметрический логистический метод аппроксимации кривой (4PLC, Y-взвешенная кривая) для получения калибровочной кривой и результатов.

Флаги

Результаты некоторых тестов могут сопровождаться информацией в поле "Флаги". Описание флагов, которые могут появляться в этом поле, см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 5.

Интервал измерения

Интервал измерения определяется как диапазон значений в ng/mL (nmol/L), который соответствует границам приемлемых рабочих характеристик для линейности, воспроизводимости и отклонения.

Интервал измерения теста Alinity i Tacrolimus составляет 2.0 - 30.0 ng/mL (2.5 - 37.3 nmol/L).

ОГРАНИЧЕНИЯ ПРОЦЕДУРЫ

- Результаты следует интерпретировать в совокупности с другими данными; напр., симптомами, результатами других тестов, клиническими проявлениями и др.
- Если результаты теста на такролимус не соответствуют клинической картине, рекомендуется проводить дополнительное тестирование.
- Концентрация такролимуса в том или ином образце, установленная с использованием тестов различных производителей, может варьироваться вследствие различий применяемых методик и специфичности реагентов.
- **Иммуноанализы не специфичны и перекрестно реагируют с метаболитами. Когда выведение такролимуса затруднено (напр., во время холестаза), метаболиты такролимуса могут накапливаться. В ходе иммуноанализа может быть переоценен уровень концентрации такролимуса. В таких случаях может применяться специфичная методика (напр., жидкостная хроматография-масс-спектрометрия/масс-спектрометрия [ЖХ/МС/МС]).** Оценку кросс-реактивности теста ARCHITECT Tacrolimus с некоторыми метаболитами такролимуса см. в разделе СПЕЦИФИЧЕСКИЕ РАБОЧИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ, Специфичность, данной инструкции по применению. Репрезентативные данные сравнения результатов исследования образцов пациентов, полученных в тесте ARCHITECT Tacrolimus и методом ЖХ/МС/МС, см. в разделе СПЕЦИФИЧЕСКИЕ РАБОЧИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ, Сравнение методов, данной инструкции по применению.

- Гетерофильные антитела в сыворотке крови человека могут вступать в реакцию с иммуноглобулинами реагента, интерферируя в иммуноанализе *In Vitro*. Пациенты, находящиеся в привычном контакте с животными либо с продуктами сыворотки крови животных, в большей степени подвержены подобной интерференции. Для постановки диагноза может потребоваться дополнительная информация.²⁹
- Образцы, полученные от пациентов, которые принимали лекарственные препараты, изготовленные на основе моноклональных мышинных антител, в диагностических или терапевтических целях, могут содержать человеческие антитела против мышинных антител (НАМА).^{30, 31} Образцы пациентов, содержащие НАМА, могут демонстрировать аномальные значения при исследовании в тестах с применением моноклональных мышинных антител (подобных Alinity i Tacrolimus).³⁰

ОЖИДАЕМЫЕ ЗНАЧЕНИЯ

Каждой лаборатории рекомендуется устанавливать собственный референсный диапазон, основанный на специфике региона и характеристиках популяции.

ВНИМАНИЕ: Не существует принятых терапевтических диапазонов такролимуса в цельной крови. Сложность клинических проявлений, индивидуальные различия чувствительности к иммунодепрессивному и нефротоксичному воздействию такролимуса, применение других иммунодепрессантов, тип трансплантата, посттрансплантационный период и многие другие факторы модифицируют требования к оптимальному уровню такролимуса в крови. Поэтому индивидуальные значения концентрации такролимуса не могут использоваться как единственный показатель для изменения схемы лечения, и каждый пациент должен быть тщательно обследован до изменения лечения. Каждый пользователь системы должен установить индивидуальные диапазоны на основе клинических исследований. Терапевтические диапазоны варьируются в зависимости от используемого коммерческого теста и поэтому должны устанавливаться для каждого коммерческого теста отдельно. Значения, полученные различными методиками тестирования, не могут использоваться взаимозаменяемо из-за различий в методиках и кросс-реактивности с метаболитами. Также запрещено применение поправочных коэффициентов. Ввиду этого, рекомендуется последовательное использование одного типа теста при обследовании пациентов.

В Согласительном документе указывается, что терапевтический диапазон такролимуса точно не определен, но в ранний посттрансплантационный период желаемые остаточные концентрации такролимуса в цельной крови через 12 часов после введения составляют 5 - 20 ng/mL. При более высоких концентрациях повышается вероятность нежелательных явлений. Концентрации через 24 часа после введения на 33 - 50% ниже, чем концентрации через 12 часов после введения.¹

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ РАБОЧИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

В данном разделе представлены данные по репрезентативным рабочим характеристикам. Результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться от приведенных данных. На анализаторах Alinity i и ARCHITECT i System используются одни и те же реагенты и соотношения образца/реагента. Если не указано другое, все исследования проводились на анализаторе Alinity i.

Воспроизводимость

Воспроизводимость внутри лаборатории

Было проведено исследование в соответствии с рекомендациями документа EP05-A3 CLSI.³² Исследование проводилось с использованием 1 серии Такролимус Реагентов (Alinity i Tacrolimus Reagent Kit), 1 серии Такролимус Калибраторов (Alinity i Tacrolimus Calibrators) и 1 серии коммерческих контрольных материалов на 1 анализаторе. Три контроля и 5 панелей цельной крови человека были протестированы не менее чем в 2 повторах 2 раза в день в течение 20 дней.

Образец	Кол-во	Среднее (ng/mL)	Внутри серии (повторяемость)		Внутри лаборатории (общее) ^a	
			СКО	%КВ	СКО	%КВ
Уровень 1	80	4.9	0.13	2.7	0.13	2.8
Уровень 2	80	9.2	0.25	2.7	0.25	2.7
Уровень 3	80	16.8	0.59	3.5	0.64	3.8
Панель 1	80	6.0	0.16	2.7	0.17	2.9
Панель 2	80	14.4	0.34	2.4	0.41	2.8
Панель 3	80	4.8	0.14	2.8	0.15	3.2
Панель 4	80	9.7	0.24	2.4	0.27	2.8
Панель 5	80	21.2	0.55	2.6	0.57	2.7

Образец	Кол-во	Среднее (nmol/L)	Внутри серии (повторяемость)		Внутри лаборатории (общее) ^a	
			СКО	%КВ	СКО	%КВ
Уровень 1	80	6.1	0.17	2.8	0.17	2.8
Уровень 2	80	11.4	0.31	2.7	0.32	2.8
Уровень 3	80	20.9	0.74	3.5	0.80	3.8
Панель 1	80	7.4	0.20	2.8	0.22	3.0
Панель 2	80	17.9	0.44	2.5	0.52	2.9
Панель 3	80	6.0	0.17	2.9	0.19	3.2
Панель 4	80	12.0	0.29	2.4	0.34	2.8
Панель 5	80	26.3	0.68	2.6	0.71	2.7

^a Включает вариабельность внутри серии, между сериями и между днями.

Точность открытия

Исследование проводилось с использованием 1 серии Такролимус Реагентов (Alinity i Tacrolimus Reagent Kit), 1 серии Такролимус Калибраторов (Alinity i Tacrolimus Calibrators) и 1 серии коммерческих контролей на 1 анализаторе. К 40 уникальным образцам цельной крови человека с EDTA добавляли такролимус в известных концентрациях для получения 4 целевых концентраций в пределах диапазона измерения. Концентрацию такролимуса определяли с использованием теста Alinity i Tacrolimus, после чего рассчитывали значение выхода в процентах для каждого образца.

Комплект образцов	Кол-во	Диапазон концентрации добавленного такролимуса		Диапазон концентрации измеренной такролимуса		Диапазон выхода (%)
		(ng/mL)	(ng/mL)	(ng/mL)	(ng/mL)	
1	10	< 1.2	6.8	6.4 - 7.6	94.1 - 111.4	
2	10	< 1.2 - 4.0	5.5 - 8.8	8.2 - 10.1	93.5 - 111.3	
3	10	3.9 - 7.3	9.3 - 11.2	14.1 - 16.9	87.1 - 104.8	
4	9	< 1.2 - 6.9	13.6 - 19.5	17.5 - 19.6	85.7 - 100.3	

Средний выход = 99.4%

$$\% \text{ выхода} = \frac{\text{Измеренная концентрация} - \text{Эндогенная концентрация}}{\text{Концентрация добавленного такролимуса}} \times 100$$

Нижние границы измерения

Было проведено исследование в соответствии с рекомендациями документа EP17-A2 CLSI.³³ Исследование проводилось с использованием 3 серий Такролимус Реагентов (Alinity i Tacrolimus Reagent Kit) на 2 анализаторах в течение не менее 3 дней. Наиболее высокие значения предела бланка (ПБ), предела обнаружения (ПО) и предела количественного определения (ПКО) приведены ниже.

	ng/mL (µg/L)	nmol/L
ПБ ^a	0.4	0.5
ПО ^b	0.6	0.7
ПКО ^c	1.2	1.5

^a ПБ определен как 95-й процентиль по результатам исследования образцов с нулевой концентрацией аналита в $n \geq 60$ повторах.

^b ПО определен как самая низкая концентрация, при которой аналит может быть выявлен с 95%-й вероятностью по результатам исследования образцов с низкими уровнями концентрации аналита в $n \geq 60$ повторах.

^c ПКО определен как самая низкая концентрация с максимальным допустимым значением воспроизводимости 20% КВ по результатам исследования образцов с низкими уровнями концентрации аналита в $n \geq 60$ повторах.

Линейность

Было проведено исследование в соответствии с рекомендациями документа CLSI EP06-A.³⁴

Линейность данного теста сохраняется в интервале измерения 2.0 - 30.0 ng/mL (2.5 - 37.3 nmol/L).

Специфичность[†]

Данное исследование проводилось на системе ARCHITECT i System.

Было проведено исследование теста ARCHITECT Tacrolimus в соответствии с рекомендациями документа CLSI EP07-A2.³⁵ К аликватам образцов цельной крови добавили такролимус с целью получить концентрации в диапазоне 5 - 22 ng/mL. К этим образцам добавили растворы кросс-реактивных веществ. Данные исследования приведены в таблице ниже.

В образцах цельной крови человека, исследованных в тесте ARCHITECT Tacrolimus, были выявлены метаболиты такролимуса. Физиологические концентрации метаболитов такролимуса в цельной крови и их клиническая значимость установлены не были.

Коммерческие очищенные метаболиты такролимуса не доступны для исследования кросс-реактивности. Метаболиты такролимуса изготовлены методом инкубации такролимуса *In Vitro* с микросомами печени крыс, получавших фенобарбитал, в системе, генерирующей NADPH, в аэробных условиях или методом биотрансформации с инкубацией такролимуса актиномицетом. Были изолированы и определены окислительные метаболиты, образовавшиеся в реакционной среде. Очищенные образцы были проанализированы методами ВЭЖХ, масс-спектрометрии и NMR-спектроскопии.

Метаболит ^b	Добавленное количество (ng/mL)	Выявленное среднее превышение концентрации		% кросс-реактивности ^a
		(ng/mL, n = 5)		
M-I (13-O-деметилтакролимус)	10	0.8		8
M-II (31-O-деметилтакролимус)	10	9.4		94
M-III (15-O-деметилтакролимус)	10	4.5		45
M-IV (12 гидрокситакролимус)	10	0.8		9

^a Кросс-реактивность оценивается как интерференция с такролимусом в образцах цельной крови.

^b Метаболиты с MV по MVIII не были оценены на возможное воздействие на рабочие характеристики.

[†] Не испытано в России.

Интерференция

Данные исследования проводились на анализаторе ARCHITECT i System.

Было проведено исследование теста ARCHITECT Tacrolimus в соответствии с рекомендациями документа CLSI EP07-A2.³⁵

Потенциально интерферирующие фармацевтические вещества†

К образцам цельной крови с концентрациями такролимуса в диапазоне 4.9 - 19.8 ng/mL были добавлены следующие потенциально интерферирующие фармацевтические вещества. Наблюдаемый во время исследования средний выход был в диапазоне 95 - 104%.

Исследуемое вещество	Концентрация исследуемого вещества	Исследуемое вещество	Концентрация исследуемого вещества
Ацетаминофен	20 mg/dL	Канамицина В сульфат	6 mg/dL
Ацикловир	3.2 µg/mL	Кетоконазол	50 µg/mL
Аллопуринол	5 mg/dL	Лабеталол	17.1 µg/mL
Амикацин*2H ₂ O	15 mg/dL	Лидокаин	6 mg/dL
Амфотерицин В	5.8 µg/mL	Ловастатин	20 µg/mL
Апрезолин	100 µg/mL	Миноксидил	60 µg/mL
Азатиоприн	1 mg/dL	Микофеноловая кислота	500 µg/mL
Бромокриптин	8 µg/mL	Глюкуронид микофеноловой кислоты	1800 µg/mL
Карбамазепин	12 mg/dL	N-ацетил-прокаиамид	12 mg/dL
Цефалоспорины	100 µg/mL	Надопол	1.2 µg/mL
Хлорамфеникол	25 mg/dL	Никардипин	0.5 µg/mL
Хлорохин	1.5 µg/mL	Пенициллин G Na ⁺	100 µg/mL
Циметидин	10 mg/dL	Фенобарбитал	15 mg/dL
Ципрофлоксацин	7.4 µg/mL	Фенитоин	10 mg/dL
Клонидин	0.01 µg/mL	Празозин	25 µg/mL
Колхицин	0.09 µg/mL	Преднизолон	100 µg/mL
Кортизон	1.2 µg/mL	Преднизон	100 µg/mL
Циклоспорин	3200 ng/mL	Примидон	10 mg/dL
Дигитоксин	80 ng/mL	Пробукол	600 µg/mL
Дигоксин	4.8 ng/mL	Прокаиамид	10 mg/dL
Дилтиазем	60 µg/mL	Пропранолол	0.5 mg/dL
Дизопирамид	3 mg/dL	Хинидин	5 mg/dL
Эритромицин	20 mg/dL	Ранитидин	20 mg/dL
Флуконазол	30 µg/mL	Рифампин	5 mg/dL
Флуцитозин	40 µg/mL	Сиолимул	60 ng/mL
Фуросемид	2 mg/dL	Спектиномицин	100 µg/mL
Ганцикловир	1000 µg/mL	Тиклопидин	150 µg/mL
Гемфиброзил	100 µg/mL	Тобрамицин	2 mg/dL
Гентамицин	12 mg/dL	Триметоприм	40 µg/mL
Гидрокортизон	1.2 µg/mL	Вальпроевая кислота	50 mg/dL
Итраконазол	50 µg/mL	Ванкомицин	6 mg/dL
Канамицина А сульфат	6 mg/dL	Верапамил	10 µg/mL

† Не испытано в России.

Потенциально интерферирующие эндогенные вещества

К образцам цельной крови с концентрациями такролимуса в диапазоне 5.5 - 18.0 ng/mL были добавлены следующие потенциально интерферирующие эндогенные вещества. Наблюдаемый во время исследования средний выход был в диапазоне 96 - 105%.

Потенциально интерферирующие вещества	Концентрация
Триглицериды	800 mg/dL
Гематокрит	≤ 25%, ≥ 55%
Билирубин	40 mg/dL
Общий белок	3 g/dL
Общий белок	12 g/dL
Холестерин	500 mg/dL
Мочевая кислота	20 mg/dL

Потенциально интерферирующие клинические состояния

Была проведена оценка теста ARCHITECT Tacrolimus на материале образцов с HAMA и ревматоидным фактором (RF) для последующей оценки клинической специфичности. Такролимус в двух концентрациях добавили к 5 образцам, положительным на HAMA, и к 5 образцам, положительным на RF, после чего оценивали выход такролимуса в %. Концентрации образцов находились в диапазоне 7.1 - 20.0 ng/mL. Значения среднего процента выхода представлены в таблице ниже.

Клиническое состояние	Кол-во образцов	Средний % выхода
HAMA†	10	97
RF	10	99

† Не испытано в России.

Сравнение методов

Alinity i Tacrolimus в сравн. с ARCHITECT Tacrolimus

Было проведено исследование в соответствии с рекомендациями документа CLSI EP09-A3 с применением метода регрессии Passing-Bablok.³⁶

		Ед-цы	Кол-во	Козфф. корреляции	Пересечение	Наклон	Диапазон концентрации
Alinity i Tacrolimus	Цельная кровь	ng/mL	118	0.99	-0.21	1.06	2.4 - 26.7
в сравн. с ARCHITECT Tacrolimus		(µg/L)					
		nmol/L	118	0.99	-0.23	1.06	3.0 - 33.2

ARCHITECT Tacrolimus в сравн. с ЖХ/МС/МС

Данное исследование проводилось на системе ARCHITECT i System.

Было проведено сравнительное исследование теста ARCHITECT Tacrolimus и метода ЖХ/МС/МС с использованием образцов цельной крови человека с EDTA, полученных от пациентов с трансплантатами печени, почки и сердца, которым назначена терапия такролимусом. Регрессионный анализ был проведен методом Passing-Bablok.³⁷

				Пересе- чение	Наклон	Диапазон концентрации	
	Ед-цы	Кол- во	Коефф. корреляции	(95%-й ДИ)	(95%-й ДИ)		
ARCHITECT Tacrolimus в сравн. с ЖХ/МС/МС	Цельная кровь с EDTA	ng/mL	125	0.92	0.22 (0.02 - 0.48)	1.07 (1.01 - 1.12)	ЖХ/МС/МС: 1.78 - 19.20 ARCHITECT: 2.1 - 14.8

БИБЛИОГРАФИЯ

- Jusko WJ, Thomson AW, Fung J, et al. Consensus document: therapeutic monitoring of tacrolimus (FK-506). *Ther Drug Monit* 1995;17(6):606-614.
- Laskow DA, Vincenti F, Neylan JF, et al. An open-label, concentration-ranging trial of FK506 in primary kidney transplantation. *Transplantation* 1996; 62(7):900-905.
- Porayko MK, Gonwa TA, Klintmalm GB, et al. Comparing nephrotoxicity of FK506 and cyclosporine regimens after liver transplantation: preliminary results from US Multicenter Trial. *Transplant Proc* 1995;27(1):1114-1116.
- Laskow DA, Vincenti F, Neylan J, et al. Phase II FK506 multicenter concentration control study: one-year follow-up. *Transplant Proc* 1995;27(1):809-811.
- Yokoyama I, Uchida K, Fukao K, et al. FK506: long-term study in kidney transplantation. *Transplant Proc* 1995;27(1):818-821.
- Harding MW, Galat A, Uehling DE, et al. A receptor for the immunosuppressant FK506 is a cis-trans peptidyl-prolyl isomerase. *Nature* 1989;341:758-760.
- Siekierka JJ, Hung SH, Poe M, et al. A cytosolic binding protein for the immunosuppressant FK506 has peptidyl-prolyl isomerase activity but is distinct from cyclophilin. *Nature* 1989;341:755-757.
- McKeon F. When worlds collide: immunosuppressants meet protein phosphatases. *Cell* 1991;66:823-826.
- Ericson BG, Ekqvist B, Groth CG, et al. Pharmacokinetics of FK506 during maintenance therapy in liver transplant patients. *Transplant Proc* 1991;23(6):2275-2276.
- Venkataramanan R, Jain A, Warty VW, et al. Pharmacokinetics of FK506 following oral administration. A comparison of FK506 and cyclosporine. *Transplant Proc* 1991;23(1):931-933.
- Warty V, Zuckerman S, Venkataramanan R, et al. FK506 measurement: comparison of different analytical methods. *Ther Drug Monit* 1993;15(3):204-208.
- PROGRAF [package insert]. Deerfield, IL: Astellas Pharma US, Inc.; 2006.
- Sattler M, Guengerich FP, Yun C-H, et al. Cytochrome P-450 3A enzymes are responsible for biotransformation of FK506 and Rapamycin in man and rat. *Drug Metab Dispos* 1992;20(5):753-761.

14. Christians U, Kruse C, Kownatzki R, et al. Measurement of FK506 by HPLC and isolation and characterization of its metabolites. *Transplant Proc* 1991;23(1):940-941.
15. Christians U, Radeke HH, Kownatzki R, et al. Isolation of an immunosuppressive metabolite of FK506 generated by human microsome preparations. *Clin Biochem* 1991;24:271-275.
16. Christians U, Braun F, Schmidt M, et al. Specific and sensitive measurement of FK506 and its metabolites in blood and urine of liver-graft recipients. *Clin Chem* 1992;38(10):2025-2032.
17. Iwasaki K, Shiraga T, Nagase K, et al. Isolation, identification, and biological activities of oxidative metabolites of FK506, a potent immunosuppressive macrolide lactone. *Drug Metab and Disposition* 1993;21(6):971-977.
18. Winkler M, Wonigeit K, Undre N, et al. Comparison of plasma vs whole blood as matrix for FK506 drug level monitoring. *Transplant Proc* 1995;27(1):822-825.
19. Fung JJ, Alessiani M, Abu-Elmagd K, et al. Adverse effects associated with the use of FK506. *Transplant Proc* 1991;23(6):3105-3108.
20. Winkler M, Ringe B, Gerstenkorn C, et al. Use of FK506 for treatment of chronic rejection after liver transplantation. *Transplant Proc* 1991;23(6):2984-2986.
21. Hebert MF, Ascher NL, Lake JR, et al. Efficacy and toxicity of FK506 for the treatment of resistant rejection in liver transplant patients. *Transplant Proc* 1991;23(6):3109-3110.
22. US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, 29 CFR Part 1910.1030, Bloodborne pathogens.
23. US Department of Health and Human Services. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. 5th ed. Washington, DC: US Government Printing Office; December 2009.
24. World Health Organization. *Laboratory Biosafety Manual*. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2004.
25. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline—Fourth Edition*. CLSI Document M29-A4. Wayne, PA: CLSI; 2014.
26. Annesley TM, Hunter BC, Fidler DR, et al. Stability of tacrolimus (FK506) and cyclosporin G in whole blood. *Ther Drug Monit* 1995;17(4):361-365.
27. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Statistical Quality Control for Quantitative Measurement Procedures: Principles and Definitions; Approved Guideline—Third Edition*. CLSI Document C24-A3. Wayne, PA: CLSI; 2006.
28. Westgard JO. *Basic QC Practices*. 3rd ed. Madison, WI: Westgard Quality Corporation; 2010.
29. Boscatto LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988;34(1):27-33.
30. Primus FJ, Kelley EA, Hansen HJ, et al. "Sandwich"-type immunoassay of carcinoembryonic antigen in patients receiving murine monoclonal antibodies for diagnosis and therapy. *Clin Chem* 1988;34(2):261-264.
31. Schreff RW, Foon KA, Beatty SM, et al. Human anti-murine immunoglobulin responses in patients receiving monoclonal antibody therapy. *Cancer Res* 1985;45(2):879-885.
32. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures: Approved Guideline—Third Edition*. CLSI Document EP05-A3. Wayne, PA: CLSI; 2014.
33. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline—Second Edition*. CLSI Document EP17-A2. Wayne, PA: CLSI; 2012.
34. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline*. CLSI Document EP06-A. Wayne, PA: CLSI; 2003.
35. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline—Second Edition*. CLSI Document EP07-A2. Wayne, PA: CLSI; 2005.
36. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline—Third Edition*. CLSI Document EP09-A3. Wayne, PA: CLSI; 2013.
37. Passing H, Bablok W. A new biometrical procedure for testing the equality of measurements from two different analytical methods. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part I. *J Clin Chem Clin Biochem* 1983;21(11):709-720.

Формат чисел:

- В качестве разделителя тысяч используется пробел (пример: 10 000 образцов).
- В качестве разделителя десятичных знаков используется точка (пример: 3.12%).

■ Используемые символы

Символы ISO 15223	
	См. инструкцию по применению
	Изготовитель
	Достаточно для
	Температурный диапазон

Символы ISO 15223	
	Использовать до/Срок годности
IVD	Медицинское изделие для диагностики <i>In Vitro</i>
LOT	Номер серии
REF	Каталожный номер
SN	Серийный номер
Другие символы	
ASSAY DILUENT	Дилуэнт теста
CONJUGATE	Конъюгат
CONTAINS: AZIDE	Содержит азид натрия. При контакте с кислотами образуется высокотоксичный газ.
DISTRIBUTED IN THE USA BY	Дистрибьютор в США
INFORMATION FOR USA ONLY	Информация только для США
INVERSIONS PERFORMED	Картридж был перевернут
MICROPARTICLES	Микрочастицы
PRODUCED FOR ABBOTT BY	Произведено для Abbott
PRODUCT OF USA	Страна происхождения: США
Rx ONLY	Для использования только медицинским работником (применимо только к классификации США).

Alinity, ARCHITECT и соответствующие торговые знаки являются торговыми марками компании Abbott. Другие торговые марки являются собственностью соответствующих владельцев.

 Abbott Ireland
Diagnostics Division
Finisklin Business Park
Sligo
Ireland
+353-71-9171712



PRODUCED FOR ABBOTT BY
Fujirebio Diagnostics, Inc.
201 Great Valley Parkway
Malvern, Pennsylvania 19355, USA

DISTRIBUTED IN THE USA BY
Abbott Laboratories
Abbott Park, IL 60064 USA

Сервисная поддержка: Обращайтесь к своему местному представителю или смотрите контактную информацию для вашей страны на сайте www.corelaboratory.abbott

Редакция: декабрь 2022 г.

©2018, 2022 Abbott Laboratories

Авторизованный представитель изготовителя на территории России и других стран СНГ:

ООО "Эбботт Лэбораториз", 125171, Россия, г. Москва,
Ленинградское шоссе, 16А, строение 1,
Тел: +7 (495) 258 42 80; факс: +7 (495) 258 42 81

■ ПРИЛОЖЕНИЕ

к инструкции по применению Набор реагентов для количественного определения такролимуса иммунохемилюминесцентным методом в цельной крови человека на иммунохимических анализаторах Alinity i "Такролимус Реагенты (Alinity i Tacrolimus Reagent Kit)"

■ УСЛОВИЯ ТРАНСПОРТИРОВКИ И ХРАНЕНИЯ

Изделие рекомендуется транспортировать при температуре 2 - 8°C в термоконтейнерах одноразового пользования, содержащих хладоэлементы, или в термоконтейнерах многократного применения с автоматически поддерживаемой температурой или в авторефрижераторах с использованием термоиндикаторов. Транспортировка осуществляется всеми видами транспорта в крытых транспортных средствах в соответствии с правилами перевозки грузов, действующими на каждом виде транспорта. Изделие остается стабильным до окончания срока годности, указанного на упаковке. При транспортировании с нарушением температурного режима изделие не подлежит применению.

Хранение изделий должно осуществляться при температуре от 2°C до 8°C в холодильных камерах или в холодильниках, обеспечивающих регламентированный температурный режим

■ СРОК ГОДНОСТИ

18 месяцев при хранении в рекомендованных условиях (2 - 8°C).

■ ГАРАНТИЙНЫЕ ОБЯЗАТЕЛЬСТВА

Производитель гарантирует, что при правильном хранении и обращении изделие остается стабильным до истечения срока годности. Максимальный срок годности медицинского изделия не более 18 месяцев с даты производства. Изделие, хранившееся с нарушением регламентированного производителем режима, применению не подлежит.

■ ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБСЛУЖИВАНИЕ

Не требуется.

■ ТЕКУЩИЙ РЕМОНТ

Не требуется.

■ ДАННЫЕ ДЛЯ УТИЛИЗАЦИИ И УНИЧТОЖЕНИЯ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ

Медицинское изделие утилизируют и уничтожают как эпидемиологически опасные отходы в соответствии с санитарно-эпидемиологическими требованиями локального, регионального и национального законодательства. Необходимо также следовать локальным (требованиям) при утилизации упаковки медицинского изделия.

■ НАЦИОНАЛЬНЫЕ СТАНДАРТЫ И НОРМАТИВНАЯ ДОКУМЕНТАЦИЯ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ К МИ

ГОСТ Р 51352-2013, ГОСТ Р ИСО 23640-2015, ГОСТ Р ИСО 18113-1-2015, ГОСТ Р ИСО 18113-2-2015, ГОСТ Р ИСО 15223-1-2014, ГОСТ Р ЕН 13612-2010, ГОСТ Р 53022.2-2008, ГОСТ Р 53022.3-2008, Постановление Правительства РФ от 27 декабря 2012г. №1416 «Об утверждении правил государственной регистрации медицинских изделий» (в редакции Постановления Правительства РФ от 17.07.2014г. № 670), Приказ Минздрава России от 06.06.2012г. № 4н (с изменениями согласно Приказу МЗ РФ от 25 сентября 2014г. N 557н), Приказ Минздрава России от 09.01.2014г. № 2н, Приказ Министерства Здравоохранения РФ № 11н от 19 января 2017 г.

■ ИНФОРМАЦИЯ О ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПОТРЕБИТЕЛЯХ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ

Медицинское изделие Такролимус Реагенты (Alinity i Tacrolimus Reagent Kit) предназначено для использования в различных клиничко-лабораторных условиях, включая, без ограничения, больницы и лаборатории, персонал которых прошел обучение по использованию анализатора Alinity i.

■ ИНФОРМАЦИЯ О НАЛИЧИИ В МЕДИЦИНСКОМ ИЗДЕЛИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Не содержит.

■ СТЕРИЛЬНОСТЬ

Поставляется в нестерильном виде. Стерилизация перед применением не требуется.

■ ИНФОРМАЦИЯ О ВОЗМОЖНОСТИ ПОВТОРНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Не подлежит повторному применению.

■ МАТЕРИАЛЫ ЖИВОТНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Материалы животного происхождения проверены и риски применения МИ указаны в Паспорте безопасности. Паспорта безопасности можно найти на сайте www.corelaboratory.abbott или обратитесь к местному представителю.

■ ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Тест с использованием Такролимус Реагенты (Alinity i Tacrolimus Reagent Kit) является хемилюминесцентным иммуноанализом на микрочастицах (CMIA) для количественного определения такролимуса в цельной крови человека на анализаторе Alinity i. Тест с использованием Такролимус Реагенты (Alinity i Tacrolimus Reagent Kit) применяется в качестве вспомогательного средства при лечении пациентов, перенесших пересадку печени или почки, которым назначена терапия такролимусом.

■ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Не применимо.



Редакция: май 2022 г.

Необходимо точно следовать инструкциям. При отклонении от инструкций надежность результатов теста не гарантируется.

НАЗНАЧЕНИЕ

ARCHITECT Сиролимус калибраторы (ARCHITECT Sirolimus Calibrators) предназначены для калибровки системы ARCHITECT iSystem при количественном определении сиролимуса в цельной крови человека.

Дополнительную информацию см. в инструкции по применению к ARCHITECT Сиролимус реагенту (ARCHITECT Sirolimus reagent) и Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT System.

СОДЕРЖИМОЕ

6 флаконов (калибратор A: 9.0 mL; калибраторы B-F: 4.5 mL каждый) ARCHITECT Сиролимус калибраторов (ARCHITECT Sirolimus Calibrators). Калибратор A содержит дополнительный объем для использования в качестве разбавителя образцов, концентрация которых выходит за пределы диапазона приемлемых значений (см. раздел с информацией о разведении в инструкции по применению к реагенту). Калибраторы A-F подготовлены с использованием обработанной цельной крови человека. Калибраторы B-F содержат сиролимус.

Калибраторы имеют следующие концентрации:

Калибратор	Концентрация сиролимуса (ng/mL)
CAL A	0
CAL B	3
CAL C	6
CAL D	12
CAL E	20
CAL F	30

Консерванты: азид натрия и противомикробные препараты.

СТАНДАРТИЗАЦИЯ

Внутренние референсные стандарты для теста ARCHITECT Sirolimus произведены с использованием лиофилизата сиролимуса (чистота: $\geq 92\%$ на дегидратированной основе). ARCHITECT Сиролимус калибраторы (ARCHITECT Sirolimus Calibrators) произведены гравиметрически и протестированы на соответствие внутренним референсным стандартам на каждом уровне концентрации.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

- IVD
- Для диагностики *In Vitro*

-  **ВНИМАНИЕ:** Данный продукт содержит полученные от человека и/или потенциально инфекционные компоненты. Смотрите раздел **СОДЕРЖИМОЕ** данной инструкции по применению. Ни один из известных методов тестирования не может гарантировать, что материалы, полученные от человека, или инактивированные микроорганизмы не переносят инфекцию. Поэтому все материалы, полученные от человека, следует считать потенциально инфекционными. Рекомендуется обращаться с реагентами и образцами, полученными от человека, в соответствии со Стандартом по обращению с гемоконтактными патогенами, разработанным Управлением США по охране труда и промышленной гигиене (OSHA). При работе с материалами, содержащими или предположительно содержащими инфекционные агенты, следует соблюдать правила биологической безопасности, уровень 2, или другие соответствующие правила биологической безопасности.¹⁻⁴
- Обработанная цельная кровь человека, использованная в калибраторах A-F, не реактивна на HBsAg, HIV-1 RNA или HIV-1 Ag, анти-HIV-1/HIV-2 и анти-HCV.

Следующие предупреждения и меры предосторожности относятся к: CAL A, CAL F	
Содержит азид натрия и метилизотиазолон.	
EUN032	При контакте с кислотами образуется высокотоксичный газ.
EUN208	Содержит метилизотиазолон. Может вызывать аллергическую реакцию.
P501	Утилизируйте содержимое/контейнер как эпидемиологически опасные отходы в соответствии с локальными санитарно-эпидемиологическими требованиями.

Для безопасной утилизации данного продукта следуйте местным требованиям по утилизации химических веществ совместно с рекомендациями и данными, представленными в паспорте безопасности продукта.

Наиболее актуальную информацию об опасности см. в паспорте безопасности продукта.

Паспорта безопасности доступны на сайте www.corelaboratory.abbott или у местного представителя.

Подробную информацию о необходимых мерах предосторожности при работе анализатора см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 8.

ХРАНЕНИЕ

- При правильном хранении и обращении калибраторы остаются стабильными до истечения срока годности.
- Не используйте после истечения срока годности.

- Калибраторы транспортируются на сухом льду и должны храниться при температуре 2 - 8°C после их получения. Перед проведением предварительной обработки калибраторы необходимо полностью разморозить и тщательно перемешать.



ПОДГОТОВКА К АНАЛИЗУ

- Инструкции по предварительной обработке калибраторов см. в инструкции по применению к ARCHITECT Сиролимус реагенту (ARCHITECT Sirolimus reagent).

- Калибраторы можно использовать для предварительной обработки сразу после извлечения из места хранения с температурой 2 - 8°C.
- После каждого использования плотно закрывайте флаконы с калибраторами крышками и помещайте в место хранения с соответствующей температурой (2 - 8°C).

БИБЛИОГРАФИЯ

1. US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, 29 CFR Part 1910.1030, Bloodborne pathogens.
2. US Department of Health and Human Services. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. 5th ed. Washington, DC: US Government Printing Office; December 2009.
3. World Health Organization. *Laboratory Biosafety Manual*. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2004.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline—Third Edition*. CLSI Document M29-A3. Wayne, PA: CLSI; 2005.

Используемые символы

Символы ISO 15223	
	Внимание
	См. инструкцию по применению
	Изготовитель
	Температурный диапазон
	Использовать до/Срок годности
	Медицинское изделие для диагностики <i>In Vitro</i>
	Номер серии
	Каталожный номер

Другие символы	
	Калибратор (A,B,C,D,E или F)
	Содержит азид натрия. При контакте с кислотами образуется высокотоксичный газ.
	Дистрибьютор в США
	Информация только для США
	Изготовлено для Abbott
	Страна происхождения: США

Формат чисел:

- В качестве разделителя тысяч используется пробел (пример: 10 000 образцов).
- В качестве разделителя десятичных знаков используется точка (пример: 3.12%).

ARCHITECT и связанные торговые знаки являются торговыми марками компании Abbott. Другие торговые марки являются собственностью соответствующих владельцев.



Abbott Ireland
Diagnostics Division
Finisklin Business Park
Sligo
Ireland
+353-71-9171712



PRODUCED FOR ABBOTT BY

Fujirebio Diagnostics, Inc.
201 Great Valley Parkway
Malvern, Pennsylvania 19355, USA

DISTRIBUTED IN THE USA BY

Abbott Laboratories
Abbott Park, IL 60064 USA

Сервисная поддержка: Обращайтесь к своему местному представителю или смотрите контактную информацию для вашей страны на сайте www.corelaboratory.abbott

Редакция: май 2022 г.

©2006, 2022 Abbott Laboratories



Авторизованный представитель изготовителя на территории России и других стран СНГ:

ООО "Эбботт Лэбораториз", 125171, Россия, г. Москва,
Ленинградское шоссе, 16А, строение 1,
Тел: +7 (495) 258 42 80; факс: +7 (495) 258 42 81



ARCHITECT ARCHITECT Такролимус калибраторы (ARCHITECT Tacrolimus Calibrators)

REF 1L77-01



ru
Tacrolimus
1L77
G54973R12
S1L77R

См. выделенные изменения. Редакция: ноябрь 2022 г.

Необходимо точно следовать инструкциям. При отклонении от инструкций надежность результатов теста не гарантируется.

НАЗВАНИЕ

ARCHITECT Такролимус калибраторы (ARCHITECT Tacrolimus Calibrators)

НАЗНАЧЕНИЕ

ARCHITECT Такролимус калибраторы (ARCHITECT Tacrolimus Calibrators) предназначены для калибровки системы ARCHITECT iSystem при количественном определении такролимуса в цельной крови человека.

Дополнительную информацию см. в инструкции по применению к ARCHITECT Такролимус реагенту (ARCHITECT Tacrolimus reagent) и Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT.

СОДЕРЖИМОЕ

6 флаконов (калибратор А: 9.0 mL; калибраторы В - F: 4.5 mL каждый) ARCHITECT Такролимус калибраторов (ARCHITECT Tacrolimus Calibrators). Калибратор А содержит дополнительный объем для использования в качестве дилуента образцов, концентрация которых выходит за пределы диапазона приемлемых значений (см. раздел с информацией о разведении в инструкции по применению к реагенту). Калибраторы А - F подготовлены с использованием обработанной цельной крови человека. Калибраторы В - F содержат такролимус.

Калибраторы имеют следующие концентрации:

Калибратор	Концентрация такролимуса (ng/mL)
CAL A	0
CAL B	3
CAL C	6
CAL D	12
CAL E	20
CAL F	30

Консерванты: азид натрия и противомикробные препараты.

СТАНДАРТИЗАЦИЯ

Внутренние референсные стандарты для теста ARCHITECT Tacrolimus произведены с использованием лиофилизата такролимуса (чистота: $\geq 98.0\%$ на дегидратированной основе). ARCHITECT Такролимус калибраторы (ARCHITECT Tacrolimus Calibrators) произведены гравиметрически и протестированы на соответствие внутренним референсным стандартам на каждом уровне концентрации.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

- IVD
- Для диагностики *In Vitro*

-  **ВНИМАНИЕ:** Данный продукт содержит полученные от человека и/или потенциально инфекционные компоненты. Смотрите раздел **СОДЕРЖИМОЕ** данной инструкции по применению. Ни один из известных методов тестирования не может гарантировать, что материалы, полученные от человека, или инактивированные микроорганизмы не переносят инфекцию. Поэтому все материалы, полученные от человека, следует считать потенциально инфекционными. Рекомендуется обращаться с реагентами и образцами, полученными от человека, в соответствии со Стандартом по обращению с гемоконтактными патогенами, разработанным Управлением США по охране труда и промышленной гигиене (OSHA). При работе с материалами, содержащими или предположительно содержащими инфекционные агенты, следует соблюдать правила биологической безопасности, уровень 2, или другие соответствующие правила биологической безопасности.¹⁻⁴
- Обработанная цельная кровь человека, использованная в калибраторах, неактивна на HBsAg, HIV-1 RNA или HIV-1 Ag, анти-HIV-1/HIV-2 и анти-HCV.

Следующие предупреждения и меры предосторожности относятся к: CAL A - CAL F	
Содержит азид натрия и метилизотиазолон.	
EUN032	При контакте с кислотами образуется высокотоксичный газ.
EUN208	Содержит метилизотиазолон. Может вызывать аллергическую реакцию.
P501	Утилизируйте содержимое/контейнер как эпидемиологически опасные отходы в соответствии с локальными санитарно-эпидемиологическими требованиями.

Для безопасной утилизации данного продукта следуйте местным требованиям по утилизации химических веществ совместно с рекомендациями и данными, представленными в паспорте безопасности продукта.

Наиболее актуальную информацию об опасности см. в паспорте безопасности продукта.

Паспорта безопасности доступны на сайте www.corelaboratory.abbott или у местного представителя.

Подробную информацию о необходимых мерах предосторожности при работе анализатора см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 8.

ХРАНЕНИЕ

- При правильном хранении и обращении калибраторы остаются стабильными до истечения срока годности.
- Не используйте после истечения срока годности.
- Калибраторы транспортируются на сухом льду и должны храниться при температуре 2 - 8°C после их получения. Перед проведением предварительной обработки калибраторы необходимо полностью разморозить и тщательно перемешать.



ПОДГОТОВКА К АНАЛИЗУ

- Инструкции по предварительной обработке калибраторов см. в инструкции по применению к ARCHITECT Такролимус реагенту (ARCHITECT Tacrolimus reagent).

- Калибраторы можно использовать для предварительной обработки сразу после извлечения из места хранения с температурой 2 - 8°C.
- После каждого использования плотно закрывайте флаконы с калибраторами крышками и помещайте в место хранения с соответствующей температурой (2 - 8°C).

БИБЛИОГРАФИЯ

- US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, 29 CFR Part 1910.1030, Bloodborne pathogens.
- US Department of Health and Human Services. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. 5th ed. Washington, DC: US Government Printing Office; December 2009.
- World Health Organization. *Laboratory Biosafety Manual*. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2004.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline—Third Edition*. CLSI Document M29-A3. Wayne, PA: CLSI; 2005.

Используемые символы

Символы ISO 15223	
	Внимание
	См. инструкцию по применению
	Изготовитель
	Температурный диапазон
	Использовать до/Срок годности
IVD	Медицинское изделие для диагностики <i>In Vitro</i>
LOT	Номер серии
REF	Каталожный номер
Другие символы	
CAL A	Калибратор (A,B,C,D,E или F)
CONTAINS: AZIDE	Содержит азид натрия. При контакте с кислотами образуется высокотоксичный газ.
DISTRIBUTED IN THE USA BY	Дистрибьютор в США
INFORMATION FOR USA ONLY	Информация только для США
PRODUCED FOR ABBOTT BY	Произведено для Abbott
PRODUCT OF USA	Страна происхождения: США

Формат чисел:

- В качестве разделителя тысяч используется пробел (пример: 10 000 образцов).
- В качестве разделителя десятичных знаков используется точка (пример: 3.12%).

ARCHITECT и связанные торговые знаки являются торговыми марками компании Abbott. Другие торговые марки являются собственностью соответствующих владельцев.



Abbott Ireland
Diagnostics Division
Finisklin Business Park
Sligo
Ireland
+353-71-9171712



PRODUCED FOR ABBOTT BY

Fujirebio Diagnostics, Inc.
201 Great Valley Parkway
Malvern, Pennsylvania 19355, USA

DISTRIBUTED IN THE USA BY

Abbott Laboratories
Abbott Park, IL 60064 USA

Сервисная поддержка: Обращайтесь к своему местному представителю или смотрите контактную информацию для вашей страны на сайте www.corelaboratory.abbott

Редакция: ноябрь 2022 г.

©2006, 2022 Abbott Laboratories



Авторизованный представитель изготовителя на территории России и других стран СНГ:

ООО "Эбботт Лэбораториз", 125171, Россия, г. Москва,
Ленинградское шоссе, 16А, строение 1,
Тел: +7 (495) 258 42 80; факс: +7 (495) 258 42 81

Alinity i

Сиролимус Калибраторы (Alinity i Sirolimus Calibrators)

ru
Sirolimus
REF 09P4101
710331R03
S9P410

Редакция: май 2022 г.

Необходимо точно следовать инструкциям. При отклонении от инструкций надежность результатов теста не гарантируется.

НАИМЕНОВАНИЕ (сокращенное)

Сиролимус Калибраторы (Alinity i Sirolimus Calibrators) (также встречается по тексту: Sirolimus Cals)

НАЗНАЧЕНИЕ

Сиролимус Калибраторы (Alinity i Sirolimus Calibrators) предназначены для калибровки анализатора Alinity i при количественном определении сиролимуса в цельной крови человека.

Дополнительную информацию см. в инструкции по применению к Сиролимус Реагентам (Alinity i Sirolimus Reagent Kit) и Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series.

СОДЕРЖИМОЕ

CAL A приготовлен с использованием обработанной цельной крови человека.

CAL B - **CAL F** приготовлены с использованием обработанной цельной крови человека и содержат сиролимус.

Консерванты: азид натрия и противомикробные препараты.

Калибраторы характеризуются следующими значениями:

Калибратор	Количество	Сиролимус CONC	
		(ng/mL / µg/L)	(nmol/L)
CAL A	1 x 9.0 mL ^a	0	0.00
CAL B	1 x 4.5 mL	3	3.28
CAL C	1 x 4.5 mL	6	6.56
CAL D	1 x 4.5 mL	12	13.13
CAL E	1 x 4.5 mL	20	21.88
CAL F	1 x 4.5 mL	30	32.82

^a **CAL A** содержит дополнительный объем для использования в качестве дилуента для образцов, значения которых выходят за пределы диапазона приемлемых значений (см. раздел Процедуры разведения образцов в инструкции по применению к Сиролимус Реагентам (Alinity i Sirolimus Reagent Kit)).

СТАНДАРТИЗАЦИЯ

Внутренние референсные стандарты для Alinity i Sirolimus изготовлены с использованием лиофилизата сиролимуса (чистота ≥ 92% на безводной основе). Сиролимус Калибраторы (Alinity i Sirolimus Calibrators) изготовлены гравиметрически и исследованы на соответствие внутренним референсным стандартам на каждом уровне концентрации.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

- IVD**
- Для диагностики *In Vitro*
- Rx ONLY**

Меры предосторожности

-  **ВНИМАНИЕ:** Данный продукт содержит полученные от человека и/или потенциально инфекционные компоненты. Смотрите раздел СОДЕРЖИМОЕ данной инструкции по применению. Ни один из известных методов тестирования не может гарантировать, что материалы, полученные от человека, или инактивированные микроорганизмы не переносят инфекцию. Поэтому все материалы, полученные от человека, следует считать потенциально инфекционными. Рекомендуются обращаться с данным продуктом и образцами, полученными от человека, в соответствии со Стандартом по обращению с гемоконтактными патогенами, разработанным Управлением США по охране труда и промышленной гигиене (OSHA). При работе с материалами, содержащими или предположительно содержащими инфекционные агенты, следует соблюдать правила биологической безопасности, уровень 2, или другие соответствующие правила биологической безопасности.¹⁻⁴
- Материал, полученный от человека, использованный в калибраторах A - F, не реактивен на HBsAg, HIV-1 RNA или HIV-1 Ag, анти-HIV-1/HIV-2 и анти-HCV.

Следующие предупреждения и меры предосторожности относятся к: CAL A - CAL F	
EUN208	Содержит метилизотиазолон. Может вызывать аллергическую реакцию.
Содержит азид натрия.	
EUN032	При контакте с кислотами образуется высокотоксичный газ.
Утилизация	
P501	Утилизируйте содержимое/контейнер как эпидемиологически опасные отходы в соответствии с локальными санитарно-эпидемиологическими требованиями.

Для безопасной утилизации данного продукта следуйте местным требованиям по утилизации химических веществ совместно с рекомендациями и данными, представленными в паспорте безопасности продукта.

Наиболее актуальную информацию об опасности см. в паспорте безопасности продукта.

Паспорта безопасности доступны на сайте www.corelaboratory.abbott или у местного представителя.

Подробную информацию о необходимых мерах предосторожности при работе с анализатором см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 8.

ПОДГОТОВКА К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ

- Инструкции по предварительной обработке калибраторов см. в разделе Процедура ручной предварительной обработки к Сиролимус Реагентам (Alinity i Sirolimus Reagent Kit).

- Данный продукт может использоваться для предварительной обработки непосредственно после извлечения из места хранения с температурой 2 - 8°C.
- Перед проведением предварительной обработки калибраторы необходимо полностью разморозить и перемешать.

ХРАНЕНИЕ

- Данный продукт транспортируется на сухом льду.
- Не используйте после истечения срока годности.

	Температура хранения	Макс. время хранения	Дополнительные инструкции по хранению
Невскрытый флакон	2 - 8°C	До окончания срока годности	
Вскрытый флакон	2 - 8°C	До окончания срока годности	Хранить в плотно закрытых крышками флаконах. Поместить в холодильник после использования.

ПРОЦЕДУРА РАБОТЫ НА АНАЛИЗАТОРЕ

- Параметры серии калибратора могут вводиться при помощи штрихкода на упаковке калибратора.
- Информацию о настройке параметров калибратора см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 2.
- Информацию о заказе и загрузке калибраторов в систему см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 5.

ПРОЦЕДУРЫ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА

Для оценки калибровки теста необходимо протестировать по одному контролю каждого уровня. Убедитесь, что значения контролей находятся в пределах диапазона допустимых значений, указанных в соответствующей инструкции по применению.

Информацию о заказе контролей см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 5.

После принятия и сохранения результатов калибровки теста все последующие образцы можно тестировать без предварительной калибровки, кроме тех случаев, когда:

- Используется набор реагентов с новым номером серии.
- Результаты ежедневной процедуры контроля качества находятся вне статистически обоснованного диапазона контроля качества, используемого для мониторинга и контроля рабочих характеристик системы, как указано в разделе "Процедуры контроля качества" инструкции по применению к соответствующему реагенту.
- Если статистически обоснованный диапазон значений контроля недоступен, то период между калибровками не должен превышать 30 дней.

Может потребоваться повторная калибровка теста после процедуры технического обслуживания основных частей системы или ее компонентов или после проведения сервисных процедур.

Дополнительную информацию см. в инструкции по применению к соответствующему реагенту и Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series.

ПОКАЗАТЕЛИ НЕСТАБИЛЬНОСТИ ИЛИ ПОРЧИ

Показателями нестабильности или порчи служат осадок, видимые следы протечки, замутненность, несоответствие калибровки критериям, указанным в инструкции по применению и/или Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, или несоответствие контролей установленным критериям.

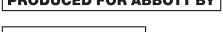
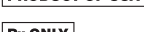
БИБЛИОГРАФИЯ

1. US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, 29 CFR Part 1910.1030, Bloodborne pathogens.
2. US Department of Health and Human Services. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. 5th ed. Washington, DC: US Government Printing Office; December 2009.
3. World Health Organization. *Laboratory Biosafety Manual*. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2004.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline—Fourth Edition*. CLSI Document M29-A4. Wayne, PA: CLSI; 2014.

Формат чисел:

- В качестве разделителя тысяч используется пробел (пример: 10 000 образцов).
- В качестве разделителя десятичных знаков используется точка (пример: 3.12%).

Используемые символы

Символы ISO 15223	
	Внимание
	См. инструкцию по применению
	Изготовитель
	Температурный диапазон
	Использовать до/Срок годности
	Медицинское изделие для диагностики <i>In Vitro</i>
	Номер серии
	Каталожный номер
Другие символы	
	Калибратор (A,B,C,D,E или F)
	Контрольный номер
	Концентрация
	Содержит азид натрия. При контакте с кислотами образуется высокотоксичный газ.
	Дистрибьютор в США
	Информация только для США
	Изготовлено для Abbott
	Страна происхождения: США
	Для использования только медицинским работником (применимо только к классификации США).

Alinity и соответствующие торговые знаки являются торговыми марками компании Abbott. Другие торговые марки являются собственностью соответствующих владельцев.



Abbott Ireland
Diagnostics Division
Finisklin Business Park
Sligo
Ireland
+353-71-9171712



PRODUCED FOR ABBOTT BY

Fujirebio Diagnostics, Inc.
201 Great Valley Parkway
Malvern, Pennsylvania 19355, USA

DISTRIBUTED IN THE USA BY

Abbott Laboratories
Abbott Park, IL 60064 USA

Сервисная поддержка: Обращайтесь к своему местному представителю или смотрите контактную информацию для вашей страны на сайте www.corelaboratory.abbott

Редакция: май 2022 г.

©2018, 2022 Abbott Laboratories

Авторизованный представитель изготовителя на территории России и других стран СНГ:

ООО "Эбботт Лэбораториз", 125171, Россия, г. Москва,
Ленинградское шоссе, 16А, строение 1,
Тел: +7 (495) 258 42 80; факс: +7 (495) 258 42 81

См. выделенные изменения. Редакция: декабрь 2022 г.

Необходимо точно следовать инструкциям. При отклонении от инструкций надежность результатов теста не гарантируется.

НАИМЕНОВАНИЕ (сокращенное)

Такролимус Калибраторы (Alinity i Tacrolimus Calibrators)
(также встречается по тексту: Tacrolimus Cals)

НАЗНАЧЕНИЕ

Такролимус Калибраторы (Alinity i Tacrolimus Calibrators) предназначены для калибровки анализатора Alinity i при количественном определении такролимуса в цельной крови человека.

Дополнительную информацию см. в инструкции по применению к Такролимус Реагентам (Alinity i Tacrolimus Reagent Kit) и Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series.

СОДЕРЖИМОЕ

CAL A - приготовлен с обработанной цельной кровью человека.

CAL B - **CAL F** - приготовлены с обработанной цельной кровью человека и содержат такролимус.

Консерванты: азид натрия и противомикробные препараты.

Калибраторы характеризуются следующими значениями:

Калибратор	Количество	Такролимус	
		CONC	
		(ng/mL / µg/L)	(nmol/L)
CAL A	1 x 9.0 mL ^a	0	0.0
CAL B	1 x 4.5 mL	3	3.7
CAL C	1 x 4.5 mL	6	7.5
CAL D	1 x 4.5 mL	12	14.9
CAL E	1 x 4.5 mL	20	24.9
CAL F	1 x 4.5 mL	30	37.3

^a **CAL A** содержит дополнительный объем для использования в качестве дилуэнта образцов, концентрация которых выходит за пределы диапазона приемлемых значений (см. раздел Процедуры разведения образцов инструкции по применению к Такролимус Реагентам (Alinity i Tacrolimus Reagent Kit)).

СТАНДАРТИЗАЦИЯ

Внутренние референсные стандарты для теста Alinity i Tacrolimus произведены с использованием лиофилизата такролимуса (чистота: ≥ 98.0% на дегидратированной основе). Такролимус Калибраторы (Alinity i Tacrolimus Calibrators) произведены гравиметрически и протестированы на соответствие внутренним референсным стандартам на каждом уровне концентрации.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

- IVD**
- Для диагностики *In Vitro*
- Rx ONLY**

Меры предосторожности

-  **ВНИМАНИЕ:** Данный продукт содержит полученные от человека и/или потенциально инфекционные компоненты. Смотрите раздел СОДЕРЖИМОЕ данной инструкции по применению. Ни один из известных методов тестирования не может гарантировать, что материалы, полученные от человека, или инактивированные микроорганизмы не переносят инфекцию. Поэтому все материалы, полученные от человека, следует считать потенциально инфекционными. Рекомендуются обращаться с данным продуктом и образцами, полученными от человека, в соответствии со Стандартом по обращению с гемоконтактными патогенами, разработанным Управлением США по охране труда и промышленной гигиене (OSHA). При работе с материалами, содержащими или предположительно содержащими инфекционные агенты, следует соблюдать правила биологической безопасности, уровень 2, или другие соответствующие правила биологической безопасности.¹⁻⁴
- Материалы, полученные от человека, использованные в калибраторах A - F, неактивны на HBsAg, HIV-1 RNA или HIV-1 Ag, анти-HIV-1/HIV-2 и анти-HCV.

Следующие предупреждения и меры предосторожности относятся к: CAL A - CAL F	
EUN208	Содержит метилизотиазолы. Может вызывать аллергическую реакцию.
Содержит азид натрия.	
EUN032	При контакте с кислотами образуется высокотоксичный газ.
Утилизация	
P501	Утилизируйте содержимое/контейнер как эпидемиологически опасные отходы в соответствии с локальными санитарно-эпидемиологическими требованиями.

Для безопасной утилизации данного продукта следуйте местным требованиям по утилизации химических веществ совместно с рекомендациями и данными, представленными в паспорте безопасности продукта.

Наиболее актуальную информацию об опасности см. в паспорте безопасности продукта.

Паспорта безопасности доступны на сайте www.corelaboratory.abbott или у местного представителя. Подробную информацию о необходимых мерах предосторожности при работе с анализатором см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 8.

ПОДГОТОВКА К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ

- Информацию о предварительной обработке калибраторов см. в разделе Процедура ручной предварительной обработки инструкции по применению к Такролимус Реагентам (Alinity i Tacrolimus Reagent Kit).
- Данный продукт можно использовать для предварительной обработки сразу после извлечения из места хранения с температурой 2 - 8°C.

- Перед предварительной обработкой калибраторы необходимо полностью оттаять и перемешать.

ХРАНЕНИЕ

- Данный продукт транспортируется на сухом льду.
- Не используйте после истечения срока годности.

	Температура хранения	Макс. время хранения	Дополнительные инструкции по хранению
Невскрытый флакон	2 - 8°C	До окончания срока годности	
Вскрытый флакон	2 - 8°C	До окончания срока годности	Хранить в плотно закрытых крышками флаконах. Поместить в холодильник после использования.

ПРОЦЕДУРА РАБОТЫ НА АНАЛИЗАТОРЕ

- Параметры серии калибратора могут вводиться при помощи штрихкода на упаковке калибратора.
- Информацию о настройке параметров калибратора см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 2.
- Информацию о заказе и загрузке калибраторов в систему см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 5.

ПРОЦЕДУРЫ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА

Для оценки калибровки теста необходимо протестировать по одному контролю каждого уровня. Убедитесь, что значения контролей находятся в пределах диапазона допустимых значений, указанных в соответствующей инструкции по применению.

Информацию о заказе контролей см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 5.

После принятия и сохранения результатов калибровки теста все последующие образцы можно тестировать без предварительной калибровки, кроме тех случаев, когда:

- Используется набор реагентов с новым номером серии.
- Результаты ежедневной процедуры контроля качества находятся вне статистически обоснованного диапазона контроля качества, используемого для мониторинга и контроля рабочих характеристик системы, как указано в разделе "Процедуры контроля качества" инструкции по применению к соответствующему реагенту.
- Если статистически обоснованный диапазон значений контроля недоступен, то период между калибровками не должен превышать 30 дней.

Может потребоваться повторная калибровка теста после процедуры технического обслуживания основных частей системы или ее компонентов или после проведения сервисных процедур.

Дополнительную информацию см. в инструкции по применению к соответствующему реагенту и Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series.

ПОКАЗАТЕЛИ НЕСТАБИЛЬНОСТИ ИЛИ ПОРЧИ

Показателями нестабильности или порчи служат осадок, видимые следы протечки, замутненность, несоответствие калибровки критериям, указанным в инструкции по применению и/или Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, или несоответствие контролей установленным критериям.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, 29 CFR Part 1910.1030, Bloodborne pathogens.
2. US Department of Health and Human Services. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. 5th ed. Washington, DC: US Government Printing Office; December 2009.
3. World Health Organization. *Laboratory Biosafety Manual*. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2004.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline—Fourth Edition*. CLSI Document M29-A4. Wayne, PA: CLSI; 2014.

Формат чисел:

- В качестве разделителя тысяч используется пробел (пример: 10 000 образцов).
- В качестве разделителя десятичных знаков используется точка (пример: 3.12%).

Используемые символы

Символы ISO 15223	
	Внимание
	См. инструкцию по применению
	Изготовитель
	Температурный диапазон
	Использовать до/Срок годности
IVD	Медицинское изделие для диагностики <i>In Vitro</i>
LOT	Номер серии
REF	Каталожный номер
Другие символы	
CAL A	Калибратор (A,B,C,D,E или F)
CN	Контрольный номер
CONC	Концентрация
CONTAINS: AZIDE	Содержит азид натрия. При контакте с кислотами образуется высокотоксичный газ.
DISTRIBUTED IN THE USA BY	Дистрибьютор в США
INFORMATION FOR USA ONLY	Информация только для США
PRODUCED FOR ABBOTT BY	Произведено для Abbott
PRODUCT OF USA	Страна происхождения: США
Rx ONLY	Для использования только медицинским работником (применимо только к классификации США).

Alinity и соответствующие торговые знаки являются торговыми марками компании Abbott. Другие торговые марки являются собственностью соответствующих владельцев.



Abbott Ireland
Diagnostics Division
Finisklin Business Park
Sligo
Ireland
+353-71-9171712



PRODUCED FOR ABBOTT BY

Fujirebio Diagnostics, Inc.
201 Great Valley Parkway
Malvern, Pennsylvania 19355, USA

DISTRIBUTED IN THE USA BY

Abbott Laboratories
Abbott Park, IL 60064 USA

Сервисная поддержка: Обращайтесь к своему местному представителю или смотрите контактную информацию для вашей страны на сайте www.corelaboratory.abbott

Редакция: декабрь 2022 г.

©2018, 2022 Abbott Laboratories

Авторизованный представитель изготовителя на территории России и других стран СНГ:

ООО "Эбботт Лэбораториз", 125171, Россия, г. Москва,
Ленинградское шоссе, 16А, строение 1,
Тел: +7 (495) 258 42 80; факс: +7 (495) 258 42 81

ПРИЛОЖЕНИЕ

к инструкции по применению Калибраторы для обеспечения правильности количественного определения такролимуса иммунохемилюминесцентным методом в цельной крови человека на иммунохимических анализаторах Alinity i «Такролимус Калибраторы (Alinity i Tacrolimus Calibrators)»

УСЛОВИЯ ТРАНСПОРТИРОВКИ И ХРАНЕНИЯ

Изделие рекомендуется транспортировать при температуре 2 - 8°C в термоконтейнерах одноразового пользования, содержащих хладоэлементы, или в термоконтейнерах многократного применения с автоматически поддерживаемой температурой или в авторефрижераторах с использованием термоиндикаторов. Транспортировка осуществляется всеми видами транспорта в крытых транспортных средствах в соответствии с правилами перевозки грузов, действующими на каждом виде транспорта. Изделие остается стабильным до окончания срока годности, указанного на упаковке. При транспортировании с нарушением температурного режима изделие не подлежит применению.

Хранение изделий должно осуществляться при температуре от 2°C до 8°C в холодильных камерах или в холодильниках, обеспечивающих регламентированный температурный режим

СРОК ГОДНОСТИ

18 месяцев при хранении в рекомендованных условиях (2 - 8°C).

ГАРАНТИЙНЫЕ ОБЯЗАТЕЛЬСТВА

Производитель гарантирует, что при правильном хранении и обращении изделие остается стабильным до истечения срока годности. Максимальный срок годности медицинского изделия не более 18 месяцев с даты производства. Изделие, хранившееся с нарушением регламентированного производителем режима, применению не подлежит.

ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБСЛУЖИВАНИЕ

Не требуется.

ТЕКУЩИЙ РЕМОНТ

Не требуется.

ДАННЫЕ ДЛЯ УТИЛИЗАЦИИ И УНИЧТОЖЕНИЯ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ

Медицинское изделие утилизируют и уничтожают как эпидемиологически опасные отходы в соответствии с санитарно-эпидемиологическими требованиями локального, регионального и национального законодательства. Необходимо также следовать локальным (требованиям) при утилизации упаковки медицинского изделия.

НАЦИОНАЛЬНЫЕ СТАНДАРТЫ И НОРМАТИВНАЯ ДОКУМЕНТАЦИЯ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ К МИ

ГОСТ ISO 17511-2011, ГОСТ Р 51352-2013, ГОСТ Р ИСО 23640-2015, ГОСТ Р ИСО 18113-1-2015, ГОСТ Р ИСО 18113-2-2015, ГОСТ Р ИСО 15223-1-2014, ГОСТ Р ЕН 13612-2010, ГОСТ Р 53022.2-2008, ГОСТ Р 53022.3-2008, Постановление Правительства РФ от 27 декабря 2012г. №1416 «Об утверждении правил государственной регистрации медицинских изделий» (в редакции Постановления Правительства РФ от 17.07.2014г. № 670), Приказ Минздрава России от 06.06.2012г. № 4н (с изменениями согласно Приказу МЗ РФ от 25 сентября 2014г. N 557н), Приказ Минздрава России от 09.01.2014г. № 2н, Приказ Министерства Здравоохранения РФ № 11н от 19 января 2017 г.

ИНФОРМАЦИЯ О ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПОТРЕБИТЕЛЯХ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ

Медицинское изделие Такролимус Калибраторы (Alinity i Tacrolimus Calibrators) предназначено для использования в различных клиничко-лабораторных условиях, включая, без ограничения, больницы и лаборатории, персонал которых прошел обучение по использованию анализатора Alinity i.

ИНФОРМАЦИЯ О НАЛИЧИИ В МЕДИЦИНСКОМ ИЗДЕЛИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Не содержит.

СТЕРИЛЬНОСТЬ

Поставляется в нестерильном виде. Стерилизация перед применением не требуется.

ИНФОРМАЦИЯ О ВОЗМОЖНОСТИ ПОВТОРНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Не подлежит повторному применению.

МАТЕРИАЛЫ ЖИВОТНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Материалы животного происхождения проверены и риски применения МИ указаны в Паспорте безопасности. Паспорта безопасности можно найти на сайте www.corelaboratory.abbott или обратитесь к местному представителю.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Такролимус Калибраторы (Alinity i Tacrolimus Calibrators) предназначены для калибровки анализатора Alinity i при количественном определении такролимуса в цельной крови человека.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Не применимо.