

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

(INSTRUCTION FOR USE)

НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ

Реагенты в кассете для количественного определения сиролимуса
иммунохемилюминесцентным методом в цельной крови человека для анализатора
иммунохимического cobas e411 (Rack/Disk) и платформ модульных Cobas 6000, Cobas 8000
(Sirolimus Elecsys and cobas e analyzers)

производства Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

РАЗРАБОТЧИК:

**Roche Diagnostics GmbH, "Рош Diagnostikс ГмбХ", Германия.
Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany**

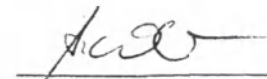
АДРЕСА МЕСТ ПРОИЗВОДСТВА МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ

1. «Roche Diagnostics GmbH Centralized and Point of Care Solutions» ("Рош Diagnostikс ГмбХ Централайзд энд Поинт оф Кеа Солюшнс"), Германия, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany
2. «Roche Diagnostics GmbH Centralized and Point of Care Solutions» ("Рош Diagnostikс ГмбХ Централайзд энд Поинт оф Кеа Солюшнс"), Германия, Nonnenwald 2, 82377 Penzberg, Germany

Approved by

Roche Diagnostics GmbH

Date: 5 October 2017



**Andrea Weber
Regulatory Affairs Project Manager**

Stamp

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Straße 116
D-68305 Mannheim

2017

REF



SYSTEM

06327974 190

100

MODULAR ANALYTICS E170

cobas e 411

cobas e 601

cobas e 602

Русский

Назначение

Иммунотест для *in vitro* диагностики предназначен для количественного определения сиролимуса в цельной крови человека. Тест используется в качестве вспомогательного средства коррекции состояния трансплантата почек у пациентов, получающих лечение сиролимусом.

Электрохемилюминесцентный иммунотест ECLIA предназначен для использования на иммунохимических анализаторах Elecsys и cobas e.

Теоретическое обоснование

Сиролимус (также именуется рапамицин) представляет собой макроциклический антибиотик, продуцируемый бактериями *Streptomyces hygroscopicus*. Впервые был обнаружен в образцах почвы, отобранных на острове Пасхи (Rapa Nui). Изначально сиролимус разрабатывался как противогрибковый препарат. В 1988 г. были выявлены его иммуносупрессивные свойства. В 1999 г. Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA) было одобрено применение Сиролимуса для предотвращения отторжения трансплантата почки. Такие ингибиторы mTOR как сиролимус и эверолимус являются средством снижения экспозиции у пациентов, перенесших трансплантацию почек, к ингибиторам кальциневрина, таким образом, потенциально ограничивая нефротоксичность у пациентов с экстрапочечной трансплантацией и повышая длительную выживаемость после проведения аллотрансплантации почки у пациентов.^{1,2}

Сиролимус представляет собой ингибитор сигнала пролиферации, блокирующий вызванную фактором роста трансдукцию сигналов, которые опосредуют размножение клеток в ответ на аллотипические детерминанты антител. После внедрения в клетку, сиролимус связывается с распространенным иммунофилином FKBP-12, который также служит цитозольным рецептором для такролимуса. Комплекс FKBP-12-сиролимус связывается с mTOR, имеющим две основные функции: 1) активация p70 S6-киназы - главного фермента в передаче сигнала, который ведет к синтезу ДНК, и 2) связывание эукариотического фактора инициации 4E (eIF-4E) с фосфорилированным термо- и кислотостабильным белком I (PHAS-I), путь, который наибольшим образом вовлечен в синтез белков. Связываясь с mTOR, сиролимус блокирует его функцию и, таким образом, ингибирует активацию p70 S6-киназы, что приводит к остановке клеточного цикла в фазах от G1 до S. Интеллектин (IL)-2 рецептер-зависимый, а также CD28-зависимый сигнальные пути ингибируются в силу данного действия на mTOR.^{1,3}

Максимальная концентрация (C_{max}) достигается приблизительно через 2 часа после приема сиролимуса. После всасывания в системе кровообращения сиролимус активно (приблизительно 92 %) связывается с белками плазмы. Сиролимус является субстратом CYP3A4 и P-гликопротеина и активно метаболизируется в печени и стенке кишечника, а также легко транспортируется из энтероцитов тонкого кишечника обратно в просвет кишечника. Сиролимус метаболизируется посредством O-деметилирования и/или гидроксилирования в 7 основных метаболитов, которые выявляются в цельной крови; на исходное соединение приходится > 90 % иммуносупрессорной активности. Период полувыведения сиролимуса после многократного приема стабильными пациентами, перенесшими трансплантацию почек, составляет приблизительно 60 часов.⁴

Наиболее распространенными побочными эффектами являются гипертензия, гиперлипидемия, анемия, тромбоцитопения, нарушения водно-электролитного баланса (гипокалемия и гипофосфатемия), периферический отек, боли в области живота, артралгия, кожные заболевания, гипертермия, головная боль, тошнота, диарея или запор и более высокая вероятность возникновения лимфоцелле.⁵

Необходим терапевтический лекарственный мониторинг минимальных концентраций сиролимуса (C₀), особенно в силу значительной внутри- и межличностной вариации фармакокинетических свойств лекарственного препарата.^{2,6} Существует общее соглашение, что

образец до использования препарата (с минимальной концентрацией или C₀) хорошо отражает общую экспозицию препарата при измерении как площади под кривой времени концентрации (AUC). Выявляется сильная корреляция между концентрациями сиролимуса C₀ и площадью под кривой времени концентрации. Это также относится к применению лекарственного препарата в сочетании с циклоспорином и такролимусом.^{7,8}

Главная причина, по которой необходимо осуществлять мониторинг концентрации лекарственного препарата, заключается в том, что дозировка является слабым показателем экспозиции лекарственного препарата. Когда клиренс сиролимуса приближается к скорости кровотока печени, пациентам с нарушениями функции печени необходимо снижать дозировку, руководствуясь результатами измеренных концентраций сиролимуса. Также необходимо проведение тщательного мониторинга лекарственного препарата, так как сиролимус метаболизируется при помощи цитохромного изофермента P450-3A4, который метаболизирует множество других препаратов, а потому реагирует на межлекарственное взаимодействие. Имеются обширные сведения о взаимодействиях препаратов, которые могут вызывать повышение или понижение концентраций сиролимуса в крови, среди которых зарегистрированные случаи в отношении циклоспорина и такролимуса.⁷

Принцип метода

Ручная преципитация:

Перед тестированием с использованием анализа Elecsys Sirolimus, образцы, калибраторы и контроли должны быть **предварительно обработаны** с использованием Elecsys ISD Sample Pretreatment.

Этот реагент осуществляет лизис клеток, экстракцию сиролимуса и вызывает выпадение в осадок большинства белков крови. Эти **предварительно обработанные** образцы центрифугируются, а аликвота полученной надосадочной жидкости с содержанием сиролимуса затем анализируется с использованием Elecsys Sirolimus.

Принцип конкуренции. Общая продолжительность анализа: 18 минут.

- 1-я инкубация: При инкубации предварительно обработанного образца (35 мкл) с сиролимус-специфичным биотинилированным антителом формируются иммунные комплексы, количество которых зависит от концентрации аналита в образце.
- 2-я инкубация: После добавления микрочастиц, покрытых стрептавидином, и производного сиролимуса, меченого рутениевым комплексом^{a)}, еще свободные участки биотинилированных антител вступают в реакцию с формированием антителоаггенового комплекса. Образовавшийся комплекс связывается с твердой фазой посредством взаимодействия биотина и стрептавида.
- Реакционная смесь аспирируется в измерительную ячейку, где микрочастицы оседают на поверхность электрода в результате магнитного взаимодействия. Затем с помощью ProCell/ProCell M удаляются не связанные вещества. После этого приложенное к электроду напряжение вызывает хемилюминесцентную эмиссию, которая измеряется фотоумножителем.
- Результаты определяются с помощью 2-точечной калибровочной кривой, полученной для данного инструмента, и референсной калибровочной кривой, данные которой сообщены в штрих-коде набора реагентов.

a) Трис(2,2'-бипиридил)рутениевый(II)-комплекс (Ru(bpy)₃²⁺)

Реагенты - рабочие растворы

На упаковке с основными реагентами наклеена этикетка SRL.

- M Микрочастицы, покрытые стрептавидином (прозрачная крышка), 1 флакон, 6.5 мл:
Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 0.72 мг/мл; консервант.



ms_06327974190V1.1

Sirolimus

cobas®

R1 Анти-сиролимус антитела-биотин (серая крышка), 1 флакон, 9 мл:
Биотинилированные моноклональные анти-сиролимус антитела (кролика) 35 мкг/л; фосфатный буфер 100 ммоль/л, pH 7.8; консервант.

R2 Производное сиrolимуса-Ru(bpy)₃⁺ (черная крышка), 1 флакон, 9 мл:

Производное сиrolимуса, меченое рутениевым комплексом 18 мкг/л; цитратный буфер 10 ммоль/л, pH 6.0; консервант.

Меры предосторожности и предупреждения

Только для диагностики *in vitro*.

Соблюдайте обычные меры предосторожности, необходимые для работы со всеми лабораторными реагентами.

Утилизация использованных материалов должна проводиться в соответствии с локальными правилами ликвидации отходов.

Паспорт безопасности материала предоставляется по запросу.

Следует избегать образования пены для любых типов реагентов и проб (образцы, калибраторы и контроли).

Приготовление рабочего раствора реагента

Реагенты в наборе готовы к применению, поставляются в составе кассеты и не должны разделяться.

Необходимая для корректной работы информация считывается автоматически со штрих-кода реагента.

Хранение и стабильность

Хранить при 2-8 °C.

Не замораживать.

Хранить набор с реагентами Elecsys необходимо в **вертикальном** положении, чтобы гарантировать полную доступность микрочастиц в процессе автоматического перемешивания перед началом выполнения анализа.

Стабильность:	
в невскрытом виде при 2-8 °C	до истечения указанного срока годности
после вскрытия при 2-8 °C	56 суток
на борту анализатора	14 дней на борту анализатора или 56 дней при попеременном хранении в холодильной камере и на борту анализатора (общее время нахождения на борту анализатора не должно превышать 10 x 8 часов)

Сбор и подготовка материала для исследования

Только указанные ниже виды образцов были протестированы и признаны подходящими для исследования.

Цельная кровь с K₂ и K₃-ЭДТК.

Образцы, собранные в пробирках с ЭДТК, до того как они будут подвергнуты анализу, могут храниться до 5 суток при температуре 15-25 °C или 7 суток при температуре 2-8 °C. Если тестирование будет отложено более чем на 7 дней, хранить в замороженном виде при температуре -20 °C или ниже в течение срока до 6 месяцев.

Замораживать только один раз. Образцы следует тщательно перемешать после оттаивания, чтобы обеспечить стабильность результатов.

Перемешивайте оттаявшие образцы тщательным образом вручную или с использованием валикового перемешивателя или встряхивателя-качалки. Проведите визуальный осмотр образцов. Если наблюдается образование слоев или стратификация, продолжайте смешивать до тех пор, пока образцы не приобретут видимый однородный вид.

Указанные типы проб тестировались с применением пробирок для сбора образцов, которые можно было приобрести в торговой сети на момент проведения тестов, т. е. тестировались пробирки не всех производителей. В системах сбора образцов разных производителей

используются различные материалы, которые в некоторых случаях могут искажать результаты тестирования. При обработке образцов в первичных пробирках (системах забора крови) следуйте указаниям инструкций производителя пробирок.

Не использовать образцы, инаktivированные посредством тепловой обработки.

Не использовать образцы и контроли, стабилизированные с помощью азида.

Убедитесь, что тестовые, калибровочные и контрольные образцы находятся при температуре 20-25 °C перед проведением предварительной обработки.

Во избежание перекрестного загрязнения, обращайтесь с образцами биоматериала пациента особенно осторожно. Рекомендуются применять одноразовые дозаторы или насадки для них.

Предварительно обработанные образцы могут храниться в закрытых пробирках в течение срока до 4 часов при 20-25 °C.

Из-за эффектов испарения, предварительно обработанные образцы должны быть проанализированы/измерены в течение 30 минут после открытия флаконов и загрузки образцов в анализатор. Избегайте задержек между загрузкой и измерением, чтобы обеспечить 30-минутную стабильность предварительно обработанных образцов.

Повторный прогон требует повторения процедуры ручной предварительной обработки.

Состав набора

См. раздел «Реагенты».

Необходимые (но не предоставляемые) материалы

- [REF] 05889073190, ISD Sample Pretreatment, 1 x 30 мл
 - [REF] 06327982190, Sirolimus CalSet, 6 x 1.0 мл
 - [REF] 05889081190, PreciControl ISD, 3 x 3.0 мл
 - [REF] 11732277122, Diluent Universal, дилуэнт для разведения образцов 2 x 16 мл или [REF] 03183971122, Diluent Universal, дилуэнт для разведения образцов 2 x 36 мл или [REF] 05192943190, Diluent Universal 2, дилуэнт для разведения образцов 2 x 36 мл
 - [REF] 11776576322, CalSet Vials, пустые флаконы с закрывающимися крышками, 2 x 56
 - Общее лабораторное оборудование
 - Прецизионные пипетки (используйте только пипетки с положительным смещением для работы с реагентами ISD Sample Pretreatment)
 - Пробирки для микроцентрифугирования (объемом 2.0 мл)
 - Требуется обработка на микроцентрифуге (не менее 10000 г)
 - Вортекс-миксер
 - Валиковый перемешиватель или встряхиватель-качалка
 - Анализаторы MODULAR ANALYTICS E170 или **cobas e**
- Расходные материалы для анализатора **cobas e** 411:
- [REF] 11662988122, ProCell, 6 x 380 мл, системный буфер
 - [REF] 11662970122, CleanCell, 6 x 380 мл, чистящий раствор для измерительных кювет
 - [REF] 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 мл, средство для добавления в воду для промывки
 - [REF] 11933159001, Адаптер для SysClean
 - [REF] 11706802001, Elecsys 2010 AssayCup, 60 x 60 реакционных пробирок
 - [REF] 11706799001, Elecsys 2010 AssayTip, 30 x 120 наконечников для дозатора
- Вспомогательные материалы для анализаторов MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e** 601 и **cobas e** 602:
- [REF] 04880340190, ProCell M, 2 x 2 л, системный буфер
 - [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 л, чистящий раствор для измерительной ячейки

- [REF] 03023141001, PC/CC-Cups, 12 пробирок для предварительного нагревания ProCell M и CleanCell M перед использованием
 - [REF] 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 мл, раствор для промывки на финальном этапе работы и при замене реактива
 - [REF] 03004899190, PreClean M, 5 x 600 мл, чистящий раствор
 - [REF] 12102137001, AssayTip/AssayCup Combimagazine M, 48 упаковок x 84 реакционных пробирок или наконечников для дозатора, мешки для отходов
 - [REF] 03023150001, WasteLiner, мешки для отходов
 - [REF] 03027651001, адаптер для SysClean M
- Вспомогательные материалы для всех анализаторов:
- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 мл, средство для промывки системы

Ручная предварительная обработка образца

Выполняйте шаги, указанные ниже, для предварительной обработки калибровочных, контрольных и/или тестовых образцов. **Технические примечания являются неотъемлемой частью руководства пользователя и должны быть внимательно прочитаны перед выполнением каждого шага.** Выполняйте шаги 1-7 для предварительной обработки калибровочных, контрольных и/или тестовых образцов.

Этапы	Технические примечания
1. Уравновесьте все реагенты, калибровочные, контрольные и тестовые образцы при температуре 20-25 °C. Осторожно, но тщательно перемешайте все калибровочные, контрольные и тестовые образцы непосредственно перед использованием.	Не обрабатывать в вортекс-миксере. Жидкости могут быть перемешаны вручную или с использованием валикового перемешивателя или встряхивателя-качалки. Калибровочные и контрольные образцы являются гемолизатами цельной крови и могут несколько отличаться по виду от образцов цельной крови.
2. Промаркируйте одну пробирку микроцентрифуги для каждого калибровочного, контрольного и/или тестового образца, подлежащего предварительной обработке.	отсутствует
3. Используя прецизионный дозатор, перенесите 300 мкл каждого калибратора, контроля и/или образца в соответствующим образом подписанную пробирку для микроцентрифугирования.	Для каждого калибратора, контроля и/или образца используйте новый дозатор.
4. Используя прецизионный дозатор, добавьте 300 мкл реагента ISD Sample Pretreatment в каждую пробирку для микроцентрифугирования. Немедленно закройте крышкой все пробирки и перейдите к шагу 5.	Примечание: ISD Sample Pretreatment является крайне летучим веществом. Хранить в плотно закрытом виде, когда реагент не используется, во избежание испарения.

Этапы	Технические примечания
5. Каждая пробирка для микроцентрифугирования требует минимум 10 секунд обработки в вортекс-миксере. Отсутствие данного этапа может привести к надосадочной жидкости красного цвета. Смотрите шаг 6, техническое примечание.	Примечание: Не использование вортексного смешивания каждой пробирки непосредственно после добавления реагента ISD Sample Pretreatment приведет к ошибочным результатам анализа. Смесь образца и реагента должна быть полностью однородной сразу после вортексного смешивания. Требуется визуальный осмотр.
6. Центрифугируйте образцы, по крайней мере, 4 минуты на микроцентрифуге (≥ 10000 г).	Центрифугированные образцы должны иметь хорошо обозначенный осадок и прозрачную надосадочную жидкость. Надосадочная жидкость не должна быть мутной или красной. Если надосадочная жидкость имеет красный цвет, утилизируйте ее и замените вновь экстрагированным образцом.
7. Перенесите надосадочную жидкость в соответствующий флакон, немедленно закрыв его колпачком. Образцы готовы к анализу.	Предварительно обработанные образцы могут храниться в закрытых пробирках до 4 часов при комнатной температуре. Просим обратить внимание: Из-за эффектов испарения, предварительно обработанные образцы должны быть проанализированы/измерены в течение 30 минут после открытия флаконов и загрузки образцов в анализатор. Избегайте задержек между загрузкой и измерением, чтобы обеспечить 30-минутную стабильность предварительно обработанных образцов. Этот факт обеспечивается работой с образцами сиролимуза в порционном режиме: На основании среднего системного времени обработки образца, не более 35 образцов сиролимуза могут быть загружены на калиброванную измерительную ячейку в анализаторы одновременно.

Анализ

Для получения оптимальных результатов исследования строго следуйте указаниям настоящей инструкции, применительно к используемому анализатору. Подробную информацию по работе с анализатором можно найти в соответствующем Руководстве пользователя.

Перемешивание микрочастиц перед использованием происходит автоматически. Необходимые для проведения теста параметры должны быть считаны со штрих-кода реагента. Если штрих-код не считывается, введите последовательность из 15 цифр вручную.

Для анализаторов MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 и cobas e 602: Необходимо использовать раствор PreClean M.

Доведите температуру охлажденных реагентов примерно до 20 °C и установите их на диск реагентов (20 °C) на борт анализатора. Избегайте образования пены. Система автоматически регулирует температуру реагентов и открывание/закрывание флаконов.

Калибровка

Стандартизация: Данный метод был стандартизован относительно произведенного гравиметрическим способом мастер калибратора, состоящего из точно определенных концентраций чистой субстанции сиролимуса, в матриксе истощенной сыворотки крови человека.

Каждая упаковка реагентов Elecsys содержит этикетки со штрих-кодом с информацией, специфичной для калибровки определенной серии реагентов. Предварительно полученная референсная калибровочная кривая адаптируется для анализатора с помощью набора калибраторов CalSet.

Sirolimus CalSet должен быть предварительно обработан в свежем виде перед калибровкой.

Интервал калибровки: Калибровка должна выполняться один раз для каждой серии с использованием нового реагента (т.е. находящегося на борту не более 24 часов после регистрации на анализаторе). Рекомендуется обновлять калибровку следующим образом:

- каждый месяц (28 дней) (при использовании одной серии реагента)
- каждые 7 дней (при использовании на анализаторе одного и того же набора реагентов)
- по требованию: например, когда контрольные результаты выходят за пределы установленного диапазона

Контроль качества

Для контроля качества используйте контроль PreciControl ISD.

PreciControl ISD должен быть предварительно обработан непосредственно перед измерением.

Также можно использовать другие пригодные контрольные материалы.

Контроли для различных диапазонов концентраций должны проводиться как одиночные определения минимум один раз каждые 24 часа при использовании теста, один раз для каждого набора реагентов и после каждой калибровки.

Контрольные интервалы должны быть адаптированы в соответствии с требованиями конкретной лаборатории. При этом полученные величины должны находиться в пределах допустимых отклонений. Каждая лаборатория должна выработать правила, позволяющие принять корректирующие меры в случае, если значения выходят за установленные пределы.

Соблюдайте все действующие федеральные и местные нормативные акты, касающиеся вопросов контроля качества.

Расчет

Анализатор автоматически рассчитывает концентрацию аналита для каждого образца (либо в нг/мл, нмоль/л, либо в мкг/л).

$$\begin{aligned} \text{Коэффициенты пересчета:} \quad & \text{нг/мл} \times 1.0 = \text{мкг/л} \\ & \text{нг/мл} \times 1.0939 = \text{нмоль/л} \end{aligned}$$

Ограничения – интерференция

Был протестирован эффект следующих эндогенных веществ, фармацевтических соединений и клинических состояний на процедуру проведения анализа. Были проверены погрешности вплоть до оговоренных концентраций, и не было выявлено никакого влияния на результаты.

Критерий оценки: Извлечение в пределах ± 0.60 нг/мл (диапазон концентрации ≤ 3.0 нг/мл) или в пределах $\pm 20\%$ (диапазон концентрации > 3.0 нг/мл) от исходного значения.

Эндогенные вещества:

Соединение	Тестируемые концентрации
Альбумин	≤ 7.0 г/дл
Билирубин	≤ 1129 мкмоль/л или ≤ 66.0 мг/дл
Биотин	≤ 287 нмоль/л или ≤ 70.0 нг/мл
Холестерин	≤ 500 мг/дл

Соединение	Тестируемые концентрации
HARA (человеческие антикриотичи антители)	≤ 10.0 мкг/мл
Гематокрит	15-60 %
IgG	≤ 7.0 г/дл
IgM	≤ 1.0 г/дл
IgA	≤ 1.6 г/дл
Интралипид	≤ 2000 мг/дл
Ревматоидные факторы	до 1200 МЕ/мл
Мочевая кислота	≤ 30.0 мг/дл

У пациентов, получающих лечение высокими дозами биотина (> 5 мг/день), следует брать пробы не раньше чем через 8 (восемь) часов после последнего введения биотина.

Фармацевтические составы:

Тесты in vitro были проведены на 16 часто используемых фармацевтических соединениях. Влияния на результаты анализа не обнаружено не было.

Критерий оценки: Извлечение в пределах ± 0.60 нг/мл (диапазон концентрации ≤ 3.0 нг/мл) или в пределах $\pm 20\%$ (диапазон концентрации > 3.0 нг/мл) от исходного значения.

Дополнительно были исследованы 25 специальных препаратов.

В связи с наблюдающейся перекрестной реактивностью с эверолимусом, замена одного лекарственного препарата другим может привести к завышенным показателям текущего применяемого иммуносупрессора в крови. Поэтому не используйте образцы пациентов, проходящих лечение эверолимусом, или пациентов, которые перешли с лечения эверолимусом на лечение сиролимусом. Период перехода может быть равен приблизительно периоду полувыведения лекарственного препарата, при котором, например, 12.5 % препарата остается после трехкратного периода полувыведения.³

Лекарственное вещество	Тестируемые концентрации
Ацикловир	3.2 мкг/мл
Амфотерицин В	5.8 мкг/мл
Ципрофлоксацин	7.4 мкг/мл
K ₂ -ЭДТК	6 мг/мл
K ₃ -ЭДТК	6 мг/мл
Эритромицин	20 мг/дл
Флуконазол	30 мкг/мл
Флуцитозин	40 мкг/мл
Ганцикловир	1000 мкг/мл
Гентамицин	12 мг/дл
Итраконазол	10 мкг/мл
Канамицин	100 мкг/мл
Кетоконазол	50 мкг/мл
Лидокаин	6 мг/дл
Глюкуронид МРА (микофеноловой кислоты)	1800 мкг/мл
Микофеноловая кислота	500 мкг/мл
Нитрофурантоин	6 мкг/мл
Фенобарбитал	15 мг/дл
Спектиномицин	100 мкг/мл
Сульфаметоксазол	200 мкг/мл
Такролимус	60 нг/мл
Тобрамицин	2 мг/дл

Лекарственное вещество	Тестируемые концентрации
Триметоприм	40 мкг/мл
Ванкомицин	6 мг/дл

В редких случаях возможна интерференция из-за чрезвычайно высокого титра антител к аналит-специфичным антителам, стрептавидину или рутиению. Состав тест-системы позволяет свести к минимуму эти эффекты.

Оценка полученных результатов исследования в диагностических целях должна проводиться с учетом истории болезни пациента, результатов клинического обследования и других данных.

Пределы и диапазоны измерения

Диапазон измерений

0.5-30 нг/мл (определяется по значению предела обнаружения и максимальному значению референсной калибровочной кривой). Значения ниже предела обнаружения определяются как < 0.5 нг/мл. Значения выше диапазона измерений определяются как > 30 нг/мл.

Нижние пределы измерения

Предел измерения холостой пробы (LoB), предел обнаружения (LoD) и предел количественного определения (LoQ)

Предел измерения холостой пробы = 0.4 нг/мл

Предел обнаружения = 0.5 нг/мл

Предел количественного определения = 1.5 нг/мл с общей допустимой относительной погрешностью ≤ 25 %

Определение предела измерения холостой пробы, предела обнаружения и предела количественного определения проводилось в соответствии с требованиями директивы EP17-A Института клинических лабораторных стандартов (CLSI).

Предел измерения холостой пробы - значение 95-го перцентиля при $n \geq 60$ измерений проб, не содержащих аналит, в нескольких независимых сериях. Предел измерения параметров контрольного образца соответствует концентрации, ниже которой с вероятностью 95 % будут обнаружены пробы, не содержащие аналита.

Предел обнаружения определяется на основании предела измерения холостой пробы и стандартного отклонения результатов измерения образцов с низким уровнем концентрации. Предел обнаружения соответствует минимальной концентрации аналита, которую можно обнаружить (значение выше предела измерения холостой пробы с вероятностью 95 %).

Предел количественного определения - это самая низкая измеряемая концентрация аналита в образце с общей допустимой относительной погрешностью ≤ 25 %.

Разведение

Образцы с концентрациями сиролимуса выше диапазона измерений могут быть разведены в соотношении 1:2 с использованием Diluent Universal или Diluent Universal 2 до процедуры предварительной обработки вручную. Концентрация в разведенном образце должна быть > 12 нг/мл.

После ручного разведения необходимо умножить полученный результат на коэффициент разведения.

Ожидаемые значения

Не существует конкретного терапевтического диапазона для сиролимуса в цельной крови. Сложность клинического состояния, индивидуальные различия в чувствительности к иммуноподавляющим и нефротоксическим эффектам сиролимуса, совместный прием других иммуноподавляющих препаратов и большое число других факторов влияют на различные требования к оптимальному уровню сиролимуса в крови. Индивидуальные значения сиролимуса не могут быть использованы как единственный показатель для внесения изменений в режим лечения. Каждый пациент должен пройти тщательное клиническое обследование до внесения корректировок в лечение, и каждый пользователь системы анализа должен установить свой диапазон на основании клинического опыта.

Эти диапазоны отличаются в зависимости от используемого теста для in vitro диагностики. Диапазоны должны устанавливаться для каждого отдельного теста на рынке.

Технические характеристики

Технические характеристики теста на анализаторах представлены ниже. Результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться.

Воспроизводимость (прецизионность)

Воспроизводимость определяли с применением реагентов Elecsys, образцов и контролей согласно протоколу EP5-A3 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI): По 2 серии в дублях в день на протяжении 21 дня ($n = 84$). Были получены следующие результаты:

Анализатор cobas e 411					
Образец	Среднее нг/мл	Воспроизводи- мость		Внутрилаборатор- ная прецизионность	
		SD нг/мл	CV %	SD нг/мл	CV %
HSP ^{b)} 1	1.19	0.123	10.3	0.130	10.9
HSP 2	3.96	0.145	3.7	0.167	4.2
HSP 3	13.2	0.314	2.4	0.436	3.3
HSP 4	23.3	0.955	4.1	0.959	4.1
HSP 5	29.6	0.716	2.4	0.838	2.8
PC ISD ^{c)} 1	2.81	0.149	5.3	0.173	6.2
PC ISD 2	9.57	0.265	2.8	0.347	3.6
PC ISD 3	17.3	0.432	2.5	0.494	2.9

b) HSP = Пул человеческих образцов

c) PC ISD = PreciControl ISD

Для анализаторов MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 и cobas e 602					
Образец	Среднее нг/мл	Воспроизводи- мость		Внутрилаборатор- ная прецизионность	
		SD нг/мл	CV %	SD нг/мл	CV %
HSP 1	1.03	0.086	8.3	0.098	9.5
HSP 2	4.11	0.171	4.2	0.220	5.4
HSP 3	13.8	0.383	2.8	0.550	4.0
HSP 4	23.3	0.670	2.9	0.970	4.2
HSP 5	28.9	0.870	3.0	1.20	4.1
PC ISD 1	2.62	0.133	5.1	0.181	6.9
PC ISD 2	9.52	0.313	3.3	0.464	4.9
PC ISD 3	16.9	0.358	2.1	0.584	3.4

Сравнение методов

a) при сопоставлении теста Elecsys Sirolimus (y) и автоматического метода (x) с использованием клинических образцов были получены следующие корреляции:

Количество исследованных образцов: 119

Регрессия по Пассингу/Баблоку^{a)} Взвешенная регрессия по Демингу

$$y = 0.916x + 0.743$$

$$y = 0.992x + 0.319$$

$$r = 0.828$$

$$r = 0.967$$

Уровень концентрации в образцах от 2.2 до 20.5 нг/мл.

b) Сравнение анализа Elecsys Sirolimus (y) с методом LC-MS-MS (x) с использованием клинических образцов дало следующие корреляции:

Количество исследованных образцов: 120

Регрессия по Пассингу/Баблоку^{a)} Взвешенная регрессия по Демингу

$$y = 1.03x + 0.625$$

$$y = 1.13x + 0.058$$

$$r = 0.832$$

$$r = 0.977$$

Уровень концентрации в образцах от 1.1 до 18.1 нг/мл.

Аналитическая специфичность

Метаболит	Максимальная добавленная концентрация нг/мл	Максимальная перекрестная реактивность ^{d)} %
11-гидрокси-сиролимус	25	2.9
12-гидрокси-сиролимус	25	10.4
16-О-десметил-сиролимус	25	1.8
27-О-десметил-сиролимус	25	65.0
39-О-десметил-сиролимус	25	108.6

d) Репрезентативные данные; результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться от этих данных

Список литературы

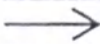
- 1 Sehgal SN. Sirolimus: its discovery, biological properties, and mechanism of action. Transplant Proc 2003;35(Suppl 3A):7S-14S. Review.
- 2 Halleck F, Duerr M, Waiser J, et al. An evaluation of sirolimus in renal transplantation. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2012;8(10):1337-1356.
- 3 Augustine JJ, Bodziak KA, Hricik DE. Use of sirolimus in solid organ transplantation. Drugs 2007;67(3):369-391.
- 4 Wyeth Pharms INC. Rapamune Package Insert. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021083s044s047,021083s044s047lbl.pdf [Last accessed 06-Jun-2014].
- 5 Merkel S, Mogilevskaja N, Mengel M, et al. Side effects of sirolimus. Transplant Proc 2006;38:714-715.
- 6 Aspeslet LJ, Yatscoff RW. Requirements for therapeutic drug monitoring of sirolimus, an immunosuppressive agent used in renal transplantation. Clin Ther 2000;22 Suppl B, B86-B92.
- 7 Holt DW, Denny K, Lee TD, et al. Therapeutic monitoring of sirolimus: its contribution to optimal prescription. Transplant Proc 2003;35(Suppl 3A):157S-161S.
- 8 Kahan BD, Napoli KL, Kelly PA, et al. Therapeutic drug monitoring of sirolimus: correlations with efficacy and toxicity. Clin Transplantation 2000;14:97-109.
- 9 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

Для более подробной информации обращайтесь к Руководству оператора соответствующих анализаторов и инструкциям ко всем необходимым компонентам, используемым в работе.

Точка в данной инструкции всегда используется для разделения десятичных разрядов, чтобы отметить границу между целыми и дробными частями десятичного числа. Разделители для групп разрядов не используются.

Символы

Roche Diagnostics использует следующие символы и знаки в дополнение к указанным в стандарте ISO 15223-1.

CONTENT	Состав набора
SYSTEM	Анализаторы/Приборы, для которых предназначен данный набор реагентов
REAGENT	Реагент
CALIBRATOR	Калибратор
	Объем после восстановления или смешивания
GTIN	Номер в системе международной торговли

Дополнения, удаления или изменения отображаются на индикаторе изменений в полях.
© 2015, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305, Мангейм
www.roche.com



Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.)**Чувствительность**

Аналитическая чувствительность для исследования цельной крови человека составляет не более 0.5 нг/мл.

Линейность

Допустимое отклонение от линейности в диапазоне концентраций от 3 до 30 нг/мл не более 12%.

Воспроизводимость

Максимально допустимый коэффициент вариации воспроизводимости не более не более 12%.

Интерсепт

Интерсепт	Диапазон концентраций нг/мл
20 %	12 - 22
50%	2 - 5
80%	0.5 - 2

pH (при 25 °C) 7,7 - 7,9

Плотность 1,013 г/см³ ± 5%.

Срок годности

Хранить при 2-8 °C. (максимальный срок годности – 15 месяцев. Дату производства см. в сертификате анализа (по запросу))

Комплект поставки

В комплект поставки входят:

Реагенты в кассете для количественного определения сиrolимуса иммунохемилюминесцентным методом в цельной крови человека для анализатора иммунохимического cobas e411 (Rack/Disk) и платформ модульных Cobas 6000, Cobas 8000 (Sirolimus Elecsys and cobas e analyzers)

Упаковка

Реагенты готовы к применению, поставляются в кассете и не должны разделяться. Одна кассета рассчитана на 100 тестов.

Параметры кассеты

Кассета разделена на три отделения (флакона): флакон с прозрачной крышкой – М, объем 6,5 мл, флакон с серой крышкой – R1, объем 9 мл, флакон с черной крышкой – R2, объем 9 мл.

Параметры кассеты:

Материал: полипропилен

Вес: не более 84 г

Объем: не более 3 x 20 мл

Размеры (высота/длина/ширина): не более 105 мм/ 84 мм/ 37 мм

Толщина стенки не менее 0,5 мм.

Тип размещения на приборе: крепится в специальных пазах на анализаторе

Метод забора реагента из кассеты: аспирация

Все размерные допуски для крышек выполнены согласно ISO 2768-mk, ISO 8015 и DIN 16901-150.

Вторичная упаковка: картонная коробка (размеры (длина x ширина x высота) не более: 110 x 95 x 58 мм.

Маркировка

В соответствии с ДИРЕКТИВАМИ ЕС Roche Diagnostics использует следующие символы и знаки:

Символ	Определение	Символ	Определение
	Внимание, см. инструкцию по применению		Только для диагностики <i>in vitro</i>
	Номер по каталогу		Код партии
	Производитель		Срок годности
	Знак CE с указанием номера уполномоченного органа		Содержимое набора
	Температурные ограничения		Содержит достаточно для n-испытаний

Маркировка кассеты с реагентами

1. Наименование
2. Артикульный номер
3. Состав
4. Номер лота
5. Срок годности
6. Температурные ограничения
7. Предупреждение только для использования *in vitro*
8. Штрих-код
9. Логотип изготовителя

Маркировка картонной упаковки

1. Наименование
2. Артикульный номер
3. Состав
4. Содержит достаточно для 100-испытаний
5. Название и адрес производителя
6. Страна происхождения
7. Предупреждение только для использования *in vitro*
8. CE-маркировка
9. Температурные ограничения
10. Предупреждение: см. инструкцию по применению, ссылка на электронную инструкцию на русском языке
11. Номер лота
12. Срок годности
13. Условное обозначение способа хранения: какая из сторон должна быть сверху
14. Штрих-код

Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.)
Макет маркировки на русском языке

Реагенты в кассете для количественного определения сиролимуса иммунохемилюминесцентным методом в цельной крови человека для анализатора иммунохимического cobas e411 (Rack/Disk) и платформ модульных Cobas 6000, Cobas 8000 (Sirolimus Elecsys and cobas e analyzers)

Регистрационное удостоверение № ____ от ____

Срок годности см. на упаковке (изделие стабильно максимально 15 мес. с момента производства, дату изготовления см. в сертификате анализа)

Температура хранения см. на упаковке

Номер лота см. на упаковке

Производитель: «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ"), Sandhofer Strasse 116, D- 68305 Mannheim, Germany, Германия

Изделие предназначено только для диагностики in-vitro

Уполномоченный представитель производителя на территории РФ: Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2 Тел: +7 495 229-69-99, факс: +7 495 229-62-64. E-mail: moscow.reception_dia@roche.com

Кат. номер 06327974190

Условия транспортировки

Перед отправкой с завода продукт проходит контрольные проверки. Международные символы на упаковке и специальные инструкции по обращению указывают транспортировщику, как следует обращаться с этим продуктом. При получении продукта внимательно осмотрите упаковку. При наличии любых следов неправильного обращения или повреждения немедленно обратитесь в отдел обслуживания клиентов компании «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ") или к региональному поставщику.

Транспортировка осуществляется всеми видами транспорта в крытых транспортных средствах в соответствии с правилами перевозки грузов, действующими на каждом виде транспорта. Температура при транспортировке 2-8°C.

Стерилизация

Изделие поставляется нестерильным. Не подлежит повторному использованию и/или стерилизации пользователем.

Требования к охране окружающей среды

Медицинское изделие при использовании, транспортировке и хранении не оказывает негативного воздействия на человека и окружающую среду при соблюдении условий применения и мер предосторожности, указанных в инструкции.

Утилизация

Во избежание возможного загрязнения окружающей среды Реагенты в кассете для количественного определения сиролимуса иммунохемилюминесцентным методом в цельной крови человека для анализатора иммунохимического cobas e411 (Rack/Disk) и платформ модульных Cobas 6000, Cobas 8000 (Sirolimus Elecsys and cobas e analyzers) с истекшим сроком годности, а также отходы, использованных реагентов, должны утилизироваться в соответствии с местными государственными и / или больничными нормативными требованиями.

Правильное уничтожение и утилизация будет поддерживать сохранение природных ресурсов и содействовать защите здоровья человека и окружающей среды.

Утилизация отходов упаковки.

Упаковка продукции «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ") разработана с целью сведения к минимуму загрязнения окружающей среды при сохранении целостности продукта во время транспортировки и хранения. Упаковочные отходы должны утилизироваться в местных пунктах сбора упаковки, в специализированные контейнеры, расположенные в муниципалитетах.

Утилизация изделия с истекшим сроком годности и отходов, использованных реагентов.

При утилизации и уничтожении изделий с истекшим сроком годности, а также отходов, использованных реагентов, необходимо действовать в соответствии с гигиеническими нормативами и следовать официальным инструкциям по утилизации и уничтожению потенциально инфекционного и химического материала, принятым на территории Российской Федерации и в данном ЛПУ.

Ключевыми вопросами в стратегии управления отходами является оптимизация тактик и подходов к конечным продуктам, а также минимизация возможного загрязнения окружающей среды.

Более подробную информацию можно получить у производителя / уполномоченного представителя производителя.

Утилизация должна проводиться в соответствии с местными нормами законодательства, а также в соответствии с протоколами медицинского учреждения, где используются данные медицинские изделия.

Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.)
Не утилизировать совместно с бытовыми отходами.

Гарантийные обязательства

Производитель (компания «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ")) гарантирует, что Реагенты в кассете для количественного определения сиролимуса иммунохемилюминесцентным методом в цельной крови человека для анализатора иммунохимического cobas e411 (Rack/Disk) и платформ модульных Cobas 6000, Cobas 8000 (Sirolimus Elecsys and cobas e analyzers) соответствуют спецификациям, заявленным на этикетке. Производитель несет ответственность за работу изделий только в случае их правильного использования в соответствии с инструкцией, а также соблюдения правил хранения и транспортировки.

Изделия должны использоваться только до истечения срока годности, который указан на упаковке.

НАСТОЯЩАЯ ОГРАНИЧЕННАЯ ГАРАНТИЯ ЗАМЕНЯЕТ СОБОЙ ИНЫЕ ГАРАНТИИ, ОДНОЗНАЧНО ВЫРАЖЕННЫЕ ИЛИ ПОДРАЗУМЕВАЕМЫЕ, ВКЛЮЧАЯ ЛЮБУЮ ПОДРАЗУМЕВАЕМУЮ ГАРАНТИЮ ПРИГОДНОСТИ ДЛЯ КОММЕРЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИЛИ ДЛЯ ЛЮБОЙ ИНОЙ ЦЕЛИ. КОМПАНИЯ ROCHE DIAGNOSTICS GmbH НЕ НЕСЕТ ОТВЕТСТВЕННОСТИ ЗА СЛУЧАЙНЫЕ, НЕПРЯМЫЕ, СПЕЦИАЛЬНЫЕ ИЛИ КОСВЕННЫЕ УБЫТКИ.

По вопросам, связанным с качеством изделий, а также с их работой, нужно обращаться к Уполномоченному представителю производителя на территории РФ:

Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2, тел.: (495) 229-69-99, факс: (495) 229-62-64

Претензии по качеству (рекламация)

Порядок предъявления рекламаций и ответов на них регулируется гражданским правом. Рекламация может предъявляться только по таким вопросам, которые не являлись предметом приемки товара, произведенной в соответствии с условиями договора.

По всем вопросам, связанным с обслуживанием изделия, необходимо обратиться к Уполномоченному представителю производителя.

В случае рекламации обращаться к производителю и / или уполномоченному представителю производителя.

*Примечание:

Анализатор иммунохимический электрохемилюминесцентный Cobas e 411 (rack/disk) с принадлежностями, производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № ФСЗ 2007/00478 от 25.01.2016 (далее по тексту Cobas e 411 (rack/disk), Cobas e 411).

Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа "cobas 8000" (cobas 8000) в различных конфигурациях, с принадлежностями, производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № ФСЗ 2012/12764, от 19.09.2016 (состоит из модулей cobas c701/702 и cobas e602) (далее по тексту Платформа модульная cobas 8000, cobas 8000, e602).

Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа "Кобас 6000" (Cobas 6000) в различных конфигурациях, с принадлежностями, производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № РЗН 2015/3050 от 04.09.2015 (состоит из модулей cobas c501 и cobas e601) (далее по тексту Платформа модульная cobas 6000, cobas 6000, e601).

Используется совместно с:

Используется совместно с Набор калибраторов для количественного определения сиролимуса иммунохемилюминесцентным методом в цельной крови человека для анализатора иммунохимического cobas e411 (Rack/Disk) и платформ модульных Cobas 6000, Cobas 8000 (Sirolimus CalSet Elecsys and cobas e analyzers), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

06327974190V1.1

Sirolimus

[Логотип: «Рош»]

[Штамп: Удостоверенная копия]

Текст на русском языке Инструкции по применению на медицинское изделие: Реагенты в кассете для количественного определения сиролимуса иммунохемилюминесцентным методом в цельной крови человека для анализатора иммунохимического cobas e411 (Rack/Disk) и платформ модульных Cobas 6000, Cobas 8000 (Sirolimus CalSet Elecsys and cobas e analyzers)»

производства «Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH), Сандхофер Штрассе 116, 68305 Маннхайм, Германия (Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany)

РАЗРАБОТЧИК

«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH), Германия.
Сандхофер Штрассе 116, 68305 Маннхайм, Германия
(Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany)

АДРЕСА МЕСТ ПРОИЗВОДСТВА МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ

1. «Рош Диагностикс ГмбХ Централайзд энд Поинт оф Кеа Солюшнс» (Roche Diagnostics GmbH Centralized and Point of Care Solutions), Германия, Сандхофер Штрассе 116, 68305 Маннхайм, Германия (Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany);
2. «Рош Диагностикс ГмбХ Централайзд энд Поинт оф Кеа Солюшнс» (Roche Diagnostics GmbH Centralized and Point of Care Solutions), Германия, Нонненвальд 2, 82377 Пенцберг, Германия (Nonnenwald 2, D 82377 Penzberg, Germany)

Утверждено

«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Дата: 05 октября 2017 года

[подпись]

Андреа Вебер (Andrea Weber)

Менеджер проекта отдела нормативно-правового регулирования

[Штамп: «Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Сандхофер Штрассе 116

D-68305 Маннхайм

(Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim)]

2017

«Рош Диагностикс ГмбХ»; Сандхофер Штрассе 116; D-68305 Маннхайм, Германия (Roche Diagnostics GmbH; Sandhofer Strasse 116; D-68305 Mannheim, Germany); тел.: +49 621 759 0; факс: +49 621 759 2890

Место нахождения органа управления: г. Маннхайм – Регистрационный суд: суд первой инстанции г.Маннхайма, № в торговом реестре: 3962 – Правление: д-р Урсула Редекер, председатель; Эдгар Фит
Председатель наблюдательного совета: д-р Северин Шван

Список литературы

- 1 Сегал С.Н. (Sehgal SN.) "Сиролимус: открытие, биологические свойства и механизм действия", Журнал "Труды по трансплантологии", 2003;35(Прил. 3А):7S-14S. Обзор.
- 2 Халлек Ф, Дюерр М., Ваизер Дж. (Halleck F, Duerr M, Waiser J) и др. "Оценка сиролимуса при почечной трансплантации" Журнал "Экспертное заключение о метаболизме лекарственных веществ и токсикологии" 2012;8(10):1337-1356.
- 3 Августин Ж.Ж., Бодзиак К.А., Рисик Д.Е. (Augustine JJ, Bodziak KA, Hricik DE.) "Использование сиролимуса при трансплантации твердых органов" Журнал "Лекарственные средства", 2007;67(3):369-391.
- 4 "Виет Фармс ИНК." (Wyeth Pharms INC.) Вложение в упаковку Rapamune. Доступно по адресу:
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021083s044s047,021083s044s047lbl.pdf [Последний доступ 06 июня 2014].
- 5 Меркель С., Могилевская Н., Менгель М. (Merkel S, Mogilevskaja N, Mengel M) и др. "Побочные эффекты сиролимуса" Журнал "Труды по трансплантологии" 2006;38:714-715.
- 6 Аспеслет Л.Ж., Ятскофф Р.В. (Aspeslet LJ, Yatscoff RW) "Требования к терапевтическому лекарственному мониторингу сиролимуса, иммунодепрессанта, применяемого при трансплантации почек" "Журнал клинической терапии" 2000;22 Прил. В, В86-В92.
- 7 Холт Д.В., Денни К., Ли Т.Д. (Holt DW, Denny K, Lee TD) и др. "Терапевтический мониторинг сиролимуса: его вклад в оптимальный рецепт" Журнал "Труды по трансплантологии", 2003;35(Прил. 3А):157S-161S.
- 8 Кахан Б.Д., Наполи К.Л., Келли П.А. (Kahan BD, Napoli KL, Kelly PA) и др. "Терапевтический лекарственный мониторинг сиролимуса: корреляции с эффективностью и токсичностью" Журнал «Клиническая Трансплантация», 2000;14:97-109.
- 9 Баблок В., Пассинг Х., Бендер Р. (Bablok W, Passing H, Bender R) и др. «Общий регрессионный метод для преобразования метода. Применение методов линейной регрессии для сравнительных исследований методов, применяемых в клинической химии, часть III.» "Журнал клинической химии и клинической биохимии" Ноябрь 1988; 26(11):783-790.

...ящим подтверждается подлинность представленных фотокопий и проставленных
дписей.

Маннхайм, 11.10.2017 г.

Нотариальная контора г. Маннхайма

[подпись]

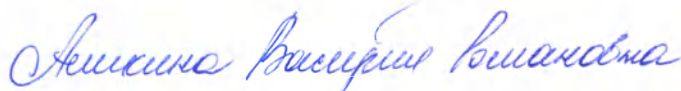
(Зеелер)

Нотариус

[Гербовая печать: Нотариальная контора
г. Маннхайма]

[Гербовая печать: Нотариальная контора
г. Маннхайма]

Перевод выполнила переводчик
Аликина Валерия Романовна



Российская Федерация, город Москва.

Тридцатого октября две тысячи семнадцатого года.

Я, Дроздова Анна Сергеевна, временно исполняющая обязанности нотариуса города Москвы Бибишевой Амалии Романовны, свидетельствую подлинность подписи переводчика **Аликиной Валерии Романовны**.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшей документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № *10204*

Взыскано государственной пошлины (по тарифу): 100 руб.

Уплачено за оказание услуг правового и технического характера: 00 р



А.С. Дроздова



Всего прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 13 листов.

ВРИО нотариуса

А.С. Дроздова