



SEELER & DR. FELLMETH
NOTARE

NOTARE SEELER & DR. FELLMETH · Q7, 23 · 68161 MANNHEIM

Beglaubigte Ablichtung

Die Übereinstimmung nachstehender Fotokopie mit dem Original wird hiermit
beglaubigt.

Mannheim, den 17. JULI 2020

Claudia Seeler
Notarin in Mannheim



ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

(INSTRUCTION FOR USE)

НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ

Реагенты в кассете для количественного определения такролимуса иммунохемилюминесцентным методом в цельной крови человека для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Elecsys Tacrolimus, Elecsys and cobas e analyzers/TCL), вариант исполнения 100 тестов производства Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany

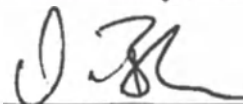
РАЗРАБОТЧИК:

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

Approved by

Roche Diagnostics GmbH

Date: 13 July 2020



Dr. Manfred Böhm

Manager Global Regulatory Affairs

Stamp **Roche Diagnostics GmbH**
Sandhofer Straße 116
68305 Mannheim

2020

Elecsys Tacrolimus

cobas®

REF



SYSTEM

05889057190

05889057500

100

cobas e 411

cobas e 601

cobas e 602

Русский

Информация о системе

Для анализатора cobas e 411: номер теста 1070
Для анализаторов cobas e 601 и cobas e 602: Номер кода аппликации 556

Назначение

Иммунотест для in vitro диагностики. Предназначен для количественного определения такролимуса в цельной крови человека. Тест используется в качестве вспомогательного средства коррекции состояния трансплантата сердца, печени и почек у пациентов, получающих лечение такролимусом.

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

Теоретическое обоснование

Такролимус (также упоминаемый как FK506) является антибиотиком класса макролидов, который был обнаружен в качестве продукта, выделяемого актинобактериями *Streptomyces tsukubaensis* в Японии в 1984 году.^{1,2,3} Исследования показывают, что такролимус в 10-100 раз более активен по сравнению с циклоспорином по ингибированию некоторых иммунных реакций.⁴

Основной механизм, при помощи которого такролимус оказывает иммуносупрессивное действие, как полагают, основан на ингибировании активации и пролиферации Т-клеток. Внутриклеточный такролимус связывается с иммунофилином под названием FK506-связывающий белок (FKBP-12) и эти комплексы затем ингибируют ферментативную активность кальциневрина.⁵ Ингибирование кальциневрина ограничивает дефосфорилирование и нуклеарную транслокацию нуклеарного фактора активированных Т-лимфоцитов (NFAT), которые регулируют транскрипцию ряда цитокинов, включая IL-2, IL-4, ФНО-α, и интерферон-γ, и таким образом ограничивает активацию и пролиферацию лимфоцитов.^{6,7,8,9,10}

Такролимус является высоколипофильным веществом, его абсорбция происходит неполно и изменчиво. После абсорбции такролимус формирует сильную связь с белками и эритроцитами, причем 99 % препарата в плазме связываются с альбумином или α-1-гликопротеином.¹¹

Биодоступность и метаболизм такролимуса в основном находятся под влиянием цитохромных P450 изоферментов CYP3A4 и CYP3A5, а также эффлюксного насоса р-гликопротеина, которые показывают значительную внутри- и меж-индивидуальную вариацию в экспрессии и функции.^{12,13,14}

Такролимус демонстрирует высокую степень вариативности между пациентами и для одного пациента, а также потенциально серьезные побочные эффекты от доз, которые являются слишком низкими или слишком высокими. Неадекватные концентрации такролимуса могут привести к отторжению трансплантируемого органа. Высокие уровни могут привести к тяжелым побочным эффектам. Основные нежелательные эффекты, связанные с такролимусом, включают нефротоксичность, нейротоксичность, желудочно-кишечные расстройства, диабетогенез, гипертензию и злокачественные осложнения.^{15,16}

Применение терапевтического мониторинга препарата (ТМП) и контролируемой по концентрации дозировки в целях поддержания экспозиции лекарственного препарата для каждого пациента в узком терапевтическом окне является частью стандартной клинической практики в течение многих лет и обеспечивает значительную поддержку при ведении пациента.^{16,17} Хотя мониторинг концентрации (C₀) все еще широко используется как ориентир для индивидуализации требований к дозировке такролимуса, сохраняется ряд противоречий по поводу связи между C₀ и клиническим исходом. Площадь под кривой зависимости концентрации-время (AUC₀₋₁₂) обычно считается наилучшим маркером экспозиции, но этот метод является дорогим и непрактичным. Чтобы оценить эффективность стратегий, альтернативных C₀, требуются мультицентральные проспективные исследования.¹⁶

Принцип метода

Ручная преципитация:

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

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

Принцип конкуренции. Общая продолжительность анализа: 18 минут.

- 1-я инкубация: 35 мкл образца инкубируется с такролимус-специфичным биотинилированным антителом и рутиниевым комплексом^{а)} меченым такролимус-производным. В зависимости от концентрации аналита в образце и формирования соответствующего иммунного комплекса связывающий участок меченого антитела частично заполняется аналитом образца, а частично рутинилированным гаптеном.
- 2-я инкубация: После добавления микрочастиц, покрытых стрептавидином, образовавшийся комплекс связывается с твердой фазой посредством взаимодействия биотина и стрептавидина.
- Реакционная смесь аспирируется в измерительную ячейку, где микрочастицы оседают на поверхность электрода в результате магнитного взаимодействия. Затем с помощью ProCell/ProCell M удаляются несвязавшиеся вещества. Далее приложенное к электроду напряжение вызывает хемилюминесцентную эмиссию, которая измеряется фотоумножителем.
- Результаты определяются с помощью 2-точечной калибровочной кривой, полученной для данного прибора, и референсной калибровочной кривой, данные которой предоставлены в штрих-коде реагента или е-штрих-коде.

а) Трис(2,2'-бипиридил)рутиниевый(II)-комплекс (Ru(bpy)₃²⁺)

Реагенты - рабочие растворы

На упаковке с основными реагентами наклеена этикетка TCL.

- M** Микрочастицы, покрытые стрептавидином (прозрачная крышка), 1 флакон, 6.5 мл:
Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 0.72 мг/мл; консервант.
- R1** Анти-такролимус-S-антитела-биотин (серая крышка), 1 бутылка, 10 мл:
Биотинилированные моноклональные анти-такролимус-антитела (овцы) 15 мкг/л; фосфатный буфер 100 ммоль/л, pH 7.8; консервант.
- R2** Такролимус-Ru(bpy)₃²⁺ (черная крышка), 1 флакон, 8 мл:
Производное такролимуса-, меченое рутиниевым комплексом 4 мкг/л; цитратный буфер 10 ммоль/л, pH 3.3; консервант.

Меры предосторожности и предупреждения

Только для in vitro диагностики.

Соблюдайте обычные меры предосторожности, необходимые при работе со всеми лабораторными реагентами.

Утилизация всех отходов должна осуществляться в соответствии с местными правилами.

Паспорт безопасности предоставляется профессиональному пользователю по запросу.

Этот набор содержит компоненты, классифицируемые следующим образом в соответствии с Регламентом (ЕС) № 1272/2008:

2-метил-2Н-изотиазол-3-он гидрохлорид

Elecsys Tacrolimus

cobas®

EUN 208 Может вызывать аллергическую реакцию.

Маркировка о безопасности продукта соответствует руководству EU GHS.

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

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 неоткрытом виде при 2-8 °C	До конца срока годности.
в открытом виде при 2-8 °C	84 дня
На борту анализатора	56 дней

Сбор и подготовка материала для исследования

В результате тестирования были признаны подходящими указанные ниже виды материалов для исследования.

Цельная кровь с K₂-ЭДТА и K₃-ЭДТА.

Образцы, собранные в пробирки с ЭДТА, до того как они будут подвергнуты анализу, могут храниться до 5 дней при температуре 15-25 °C или 7 дней при температуре 2-8 °C. Если тестирование будет отложено более чем на 7 дней, хранить в замороженном виде при -20 °C (± 5 °C) или ниже в течение срока до 6 месяцев. Допускается однократное замораживание. Образцы следует тщательно перемешать после оттаивания, чтобы обеспечить стабильность результатов.

Указанные типы образцов были протестированы с применением пробирок для отбора проб, которые были коммерчески доступны на момент проведения тестирования, т.е. были протестированы не все возможные типы пробирок не всех производителей. Системы сбора образцов различных производителей могут содержать различные вещества, которые в некоторых случаях могут повлиять на результаты испытаний. При обработке образцов в первичных пробирках (системах сбора образцов) следуйте инструкциям производителя пробирок.

Перемещайте 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.

Не использовать образцы, инактивированные посредством тепловой обработки.

Не использовать образцы и контрольные материалы, стабилизированные с помощью азидов.

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. Рекомендуется 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 – рабочие растворы".

Необходимые (но не предоставляемые) материалы

- REF 05889073190, ISD Sample Pretreatment, 1 x 30 мл
- REF 05889065190, Tacrolimus CalSet, 6 x 1.0 мл
- REF 05889081190, PreciControl ISD, 3 x 3.0 мл
- REF 11732277122, Diluent Universal, 2 x 16 мл дилуэнта для образцов или
- REF 03183971122, Diluent Universal, 2 x 36 мл дилуэнта для образцов
- REF 11776576322, CalSet Vials, 2 x 56 пустые флаконы с закрывающимися крышками
- Общее лабораторное оборудование
- Прецизионные пипетки (используйте только пипетки прямого вытеснения для работы с реагентами ISD Sample Pretreatment)
- Пробирки для микроцентрифугирования (объемом 2.0 мл)
- Требуется обработка на микроцентрифуге (не менее 10000 g)
- Вортекс-миксер
- Валиковый перемешиватель или встряхиватель-качалка
- Анализатор cobas e

Вспомогательные 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 измерительной ячейки
- REF 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 мл, средство для добавления в воду для промывки
- REF 11933159001, Адаптер для SysClean
- REF 11706802001, AssayCup, 60 x 60 реакционных пробирок
- REF 11706799001, AssayTip, 30 x 120 наконечников для дозатора
- REF 11800507001, Clean-Liner, пластиковые контейнеры для твердых отходов

Дополнительные материалы для анализаторов 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, раствор для промывания измерительных кювет
- 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, промывочный раствор для выполнения завершающего этапа постановки анализа и процедуры промывания в процессе смены реагента
- REF 03004899190, PreClean M, 5 x 600 мл чистящий раствор для определения
- REF 12102137001, AssayTip/AssayCup, 48 упаковок x 84 реакционных пробирок или наконечников для дозатора, мешки для отходов
- REF 03023150001, WasteLiner, мешки для отходов
- REF 03027651001, SysClean Adapter M

Дополнительный материал 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 смешайте все калибраторы, контроли и 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.	ни одного
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.
5. Каждая пробирка для микроцентрифугирования требует минимум 10 секунд обработки в вортекс-миксере. Отсутствие данного этапа может привести к ошибочным результатам анализа. 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 микро-центрифуге (ускорение не менее 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.

Этапы	Технические примечания
7. Перенесите надсадочную жидкость в соответствующий флакон, немедленно закрыв его колпачком. Образцы готовы к анализу.	Предварительно обработанные образцы могут храниться в закрытых пробирках в течение срока до 4 часов при 20-25 °C. 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 подтверждается работой с образцами такролимуса в порционном режиме: На основании среднего системного времени обработки образца, не более 35 образцов такролимуса 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.

Анализаторы **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), находящийся на борту анализатора. Избегайте образования пены. Система автоматически регулирует температуру реагентов и открывание/закрывание флаконов.

Калибровка

Стандартизация: Данный метод был стандартизирован по эталонным стандартам, прослеживаемым в эталонном материале такролимуса (USP = Фармакопея Соединенных Штатов Америки) по весу.

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

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

Частота калибровки: Калибровка должна выполняться один раз для каждого лота реагентов с использованием нового реагента (т.е. находящегося на борту не более 24 часов после регистрации на анализаторе).

Калибровочный интервал может быть расширен на основании приемлемой верификации калибровки лабораторией.

Рекомендуется обновлять калибровку следующим образом:

- каждый месяц (28 дней) при использовании одной серии реагента

Elecsys Tacrolimus

cobas®

- каждые 7 дней (при использовании на борту анализатора одного и того же набора реагентов)
- в соответствии с требованиями: например, данными контроля качества за пределами установленных пределов

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.

Контроль качества для различных диапазонов концентраций должен выполняться как одиночные определения минимум один раз каждые 24 часа при проведении 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.

При необходимости проведите повторный анализ соответствующих образцов.

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

Расчет

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

Коэффициенты пересчета: $\text{нг/мл} \times 1.0 = \text{мкг/л}$
 $\text{нг/мл} \times 1.2438 = \text{нмоль/л}$

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: Восстановление в пределах ± 0.3 нг/мл (диапазон концентрации > 0.5 -2 нг/мл) или в пределах $\pm 20\%$ (диапазон концентрации > 2 -40 нг/мл) от исходного значения.

Эндогенные вещества:

Соединение	Тестируемые концентрации
Альбумин	≤ 12.0 г/дл
Билирубин	≤ 1026 мкмоль/л или ≤ 60.0 мг/дл
Биотин	< 30.0 нг/мл или < 123 нмоль/л
Холестерин	≤ 500 мг/дл
HASA	≤ 10.0 мкг/мл
Гематокрит	15-60 %
IgG	≤ 12.0 г/дл
Интралипид	≤ 1500 мг/дл
Ревматоидные факторы	до 500 МЕ/мл
Мочевая кислота	≤ 20.0 мг/дл

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

Фармацевтические составы:

Тесты in vitro были проведены на 16 часто используемых фармацевтических соединениях. Влияния на результаты анализа обнаружено не было. Критерий: Результат в пределах $\pm 20\%$ от исходного значения.

Дополнительно были исследованы 26 специальных препаратов. Было выявлено взаимодействие с итраконазолом (МНН международное непатентованное название). Не исследовать образцы пациентов, проходящих лечение Итраконазолом.

Лекарственное вещество	Тестируемые концентрации
Ацикловир	3.2 мкг/мл
Амфотерицин В	5.8 мкг/мл
Ципрофлоксацин	7.4 мкг/мл
Циклоспорин	5000 нг/мл
K ₂ -ЭДТА	6 мг/мл
K ₃ -ЭДТА	6 мг/мл
Эритромицин	20 мг/дл
Эверолимус	60 нг/мл
Флуконазол	30 мкг/мл
Флуцитозин	40 мкг/мл
Ганцикловир	1000 мкг/мл
Гентамицин	12 мг/дл
Итраконазол	50 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
Сиролимус	60 нг/мл
Спектиномицин	100 мкг/мл
Сульфаметоксазол	200 мкг/мл
Тобрамицин	2 мг/дл
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 рутению. Подходящий дизайн теста 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 измерений

Диапазон измерений

0.5-40 нг/мл (определяется по значению нижнего предела обнаружения и максимальному значению референсной калибровочной кривой). Значения ниже предела обнаружения определяются как < 0.5 нг/мл. Значения выше диапазона измерений определяются как > 40 нг/мл.

Нижние пределы измерения

Предел измерения холостой пробы, предел обнаружения и предел количественного определения

Предел измерения холостой пробы = 0.3 нг/мл

Предел обнаружения = 0.5 нг/мл

Предел количественного определения = 1.0 нг/мл

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 холостой пробы соответствует концентрации, ниже которой с вероятностью 95 % будут обнаружены пробы, не содержащие аналит.

Elecsys Tacrolimus

cobas®

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 $\leq 20\%$.

Разведение

Образцы с концентрациями такролимуса выше диапазона измерений могут быть разведены в соотношении 1:3 с использованием Diluent Universal до процедуры предварительной обработки вручную. Концентрация в разведенном образце должна быть > 5 нг/мл.

После ручного разведения необходимо умножить полученный результат на коэффициент разведения.

Ожидаемые значения

Не существует конкретного терапевтического диапазона для такролимуса в цельной крови. Сложность клинического состояния, индивидуальные различия в чувствительности к иммуноподавляющим и нефротоксическим эффектам такролимуса, совместный прием других иммуноподавляющих препаратов и большое число других факторов влияют на различные требования к оптимальному уровню такролимуса в крови. Индивидуальные значения такролимуса 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-A2 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI): 2 постановки в день в дублях в течение 21 дня ($n = 84$). Были получены следующие результаты:

Анализатор cobas e 411					
		Воспроизводи- мость		Внутрилаборатор- ная прецизионность	
Образец	Среднее значение нг/мл	Станд. откл. нг/мл	Коеф. вариации %	Станд. откл. нг/мл	Коеф. вариации %
HSP ^{b)} 1	1.28	0.064	5.0	0.182	14.2
HSP 2	9.14	0.231	2.5	0.513	5.6
HSP 3	18.5	0.471	2.6	0.600	3.3
HSP 4	30.7	0.699	2.3	0.824	2.7
PC ^{c)} ISD1	2.49	0.107	4.3	0.213	8.6
PC ISD2	10.2	0.196	1.9	0.383	3.7
PC ISD3	19.6	0.532	2.7	0.571	2.9

b) HSP = Пул человеческих образцов

c) PC = PreciControl

Анализаторы cobas e 601 и cobas e 602

		Воспроизводи- мость		Внутрилаборатор- ная прецизионность	
Образец	Среднее значение нг/мл	Станд. откл. нг/мл	Коеф. вариации %	Станд. откл. нг/мл	Коеф. вариации %
HSP 1	1.20	0.059	4.9	0.124	10.4
HSP 2	8.97	0.225	2.5	0.349	3.9
HSP 3	18.3	0.355	1.9	0.649	3.5
HSP 4	31.3	0.684	2.2	1.59	5.1
PC ISD1	2.41	0.095	3.9	0.169	7.0
PC ISD2	10.0	0.221	2.2	0.298	3.0
PC ISD3	19.4	0.404	2.1	0.600	3.1

Сравнение методов

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

Количество исследованных образцов: 205

Пассинг/Баблок¹⁸

$$y = 0.958x - 0.0521$$

$$r = 0.922$$

Взвешенная линейная регрессия

$$y = 0.985x - 0.198$$

$$r = 0.981$$

Уровень концентрации в образцах был от 0.6 до 37.2 нг/мл.

b) Сравнение анализа Elecsys Tacrolimus (y) с методом ЖХ-МС-МС (x) с использованием клинических образцов дало следующие корреляции:

Количество исследованных образцов: 206

Пассинг/Баблок¹⁸

$$y = 1.052x - 0.184$$

$$r = 0.933$$

Взвешенная линейная регрессия

$$y = 1.059x - 0.196$$

$$r = 0.996$$

Уровень концентрации в образцах был от 0.6 до 37.2 нг/мл.

Аналитическая специфичность

Исследование проводилось с применением анализа Elecsys Tacrolimus с учетом рекомендаций Института клинических и лабораторных стандартов, протокола EP7-A2.

Метаболит	Максимальная концентрация добавленного метаболита нг/мл	Перекрестная реактивность %
M I	50	n. d. ^{d)}
M II	50	70
M III	50	n. d.
M IV	50	n. d.

d) n. d. = не определяется

Перекрестная реактивность считалась «необнаруживаемой», если полученные значения были меньше порога чувствительности теста.

Список литературы

1. Kino T, Hatanaka H, Hashimoto M, et al. FK506, a novel immunosuppressant isolated from a Streptomyces. I. Fermentation, isolation, and physico-chemical and biological characteristics. J Antibiot (Tokyo) 1987;40(9):1249-1255.
2. Kino T, Hatanaka H, Miyata S, et al. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a Streptomyces. II. Immunosuppressive effect of FK-506 in vitro. J Antibiot (Tokyo) 1987;40(9):1256-1265.

Elecsys Tacrolimus

cobas®

- 3 Wallemacq PE, Reding R. FK506 (tacrolimus), a novel immunosuppressant in organ transplantation: clinical, biomedical, and analytical aspects. Clin Chem 1993;39(11 Pt 1):2219-2228.
- 4 Scott LJ, McKeage K, Keam SJ, et al. Tacrolimus: a further update of its use in the management of organ transplantation. Drugs 2003;63(12):1247-1297.
- 5 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(6244):755-757.
- 6 Flanagan WM, Corthesy B, Bram RJ, et al. Nuclear association of a T-cell transcription factor blocked by FK-506 and cyclosporin A. Nature 1991;352:803-807.
- 7 Jain J, McCaffrey PG, Miner Z, et al. The T-cell transcription factor NFATp is a substrate for calcineurin and interacts with Fos and Jun. Nature 1993;365:352-355.
- 8 Shaw KT, Ho AM, Raghavan A, et al. Immunosuppressive drugs prevent a rapid dephosphorylation of transcription factor NFAT1 in stimulated immune cells. Proc Natl Acad Sci USA 1995;92:11205-11209.
- 9 Clipstine NA, Crabtree GR. Identification of calcineurin as a key signalling enzyme in T-lymphocyte activation. Nature 1992;357:695-697.
- 10 O'Keefe SJ, Tamura J, Kincaid RL, et al. FK-506 and CsA-sensitive activation of the interleukin-2 promoter by calcineurin. Nature 1992;357:692-694.
- 11 Astellas Pharma. Prograf Package Insert. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/050708s038lbl.pdf [Last accessed 01/03/2012].
- 12 Benet LZ, Cummins CL, Wu CY. Unmasking the dynamic interplay between intestinal efflux transporters and metabolic enzymes. Int J Pharm 2004;277:3-9.
- 13 de Jonge H, Naesens M, Kuypers DR. New insights into the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the calcineurin inhibitors and mycophenolic acid: possible consequences for therapeutic drug monitoring in solid organ transplantation. Ther Drug Monit 2009;31:416-435.
- 14 Anglicheau D, Legendre C, Beaune P, et al. Cytochrome P450 3A polymorphisms and immunosuppressive drugs: an update. Pharmacogenomics 2007;8(7):835-849.
- 15 Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplant recipients. Clin Pharmacokinet 2004;43:623-653.
- 16 Wallemacq P, Armstrong VW, Brunet M, et al. Opportunities to optimize tacrolimus therapy in solid organ transplantation: report of the European consensus conference. Ther Drug Monit 2009;31:139-152.
- 17 Schiff J, Cole E, Cantarovich M. Therapeutic monitoring of calcineurin inhibitors for the nephrologist. Clin J Am Soc Nephrol 2007;2:374-384.
- 18 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 по применению 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

В дополнение к перечисленным в стандарте ISO 15223-1, Roche Diagnostics применяет следующие символы и знаки (для США: см. dialog.roche.com для определения используемых символов):

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.
© 2019, Roche Diagnostics



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



CONTENT

Состав набора

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

Сведения о потенциальном потребителе

К работе с реагентами в кассете допускается специально обученный персонал: врач клинической лабораторной диагностики, медицинский лабораторный техник, специалисты клинических лабораторий.

Меры предосторожности и предупреждения (дополнение)

К работе с реагентами в кассете допускается специально обученный персонал: врач клинической лабораторной диагностики, медицинский лабораторный техник, специалисты клинических лабораторий.

Перед началом работы прочтите полностью инструкцию. Тщательно следуйте указаниям инструкции. Соблюдайте все требования безопасности при работе в условиях клинико-диагностической лаборатории.

Следует избегать контакта реагента с высокими температурами, горячими поверхностями, искрами, открытым огнем и иными источниками воспламенения.

Изделие не содержит в своем составе материалов человеческого происхождения. Используемые в производстве материалы животного происхождения получены от животных прошедших надлежащий ветеринарный контроль.

При утилизации и уничтожении 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.

Информация о материалах биологического происхождения, входящих в состав реагентов

Изделие не содержит в своем составе материалов человеческого происхождения. Используемые в производстве материалы животного происхождения (например, бычий сывороточный альбумин) получены от животных прошедших надлежащий ветеринарный контроль.

Чувствительность

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

Линейность

Допустимое отклонение от линейности в диапазоне концентраций от 2 до 40 нг/мл не более 10%.

Воспроизводимость

Максимально допустимый коэффициент вариации не более 9 %.

Тест на открытие

Соответствие измеренной концентрации аналита в пробе, полученной путем смешивания равных объемов калибратора с низким уровнем концентрации и калибратора с высоким уровнем концентрации, составляет 90 – 110%.

Интерсепт

Интерсепт	Диапазон концентраций нг/мл
20 %	10 - 20
50%	2 - 5
80%	0,5 - 2

pH (при 25 °C)

R1	7,7 – 7,9
R2	3,3 – 3,4
M	7,4 ± 0.05

Плотность

M	1.01 г/см ³ (20°C) ± 5%
---	------------------------------------

Срок годности

Хранить при 2-8 °C. (максимальный срок годности – 15 месяцев. Дату производства см. на упаковке)

Комплект поставки

В комплект поставки входят:

Реагенты в кассете для количественного определения такролимуса иммунохемилюминесцентным методом в цельной крови человека для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Elecsys Tacrolimus, Elecsys and cobas e analyzers), вариант исполнения 100 тестов

Упаковка

Реагенты готовы к применению, поставляются в кассете и не должны разделяться. Одна кассета рассчитана на 100 тестов. Кассета разделена на три отделения (флакона): флакон с прозрачной крышкой – M, объем 6,5 мл, флакон с серой крышкой – R1, объем 10 мл, флакон с черной крышкой – R2, объем 8 мл.

Параметры кассеты

Материал: полипропилен

Вес: не более 127 г

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: 115 x 97 x 46 мм.

Маркировка

В соответствии с ДИРЕКТИВАМИ EC 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		Содержимое набора
	Температурные ограничения		Содержит достаточно для п-испытаний

Маркировка кассеты с реагентами

1. Наименование
2. Артикульный номер
3. Состав
4. Номер лота
5. Срок годности
6. Температурные ограничения

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

7. Предупреждение только для использования in-vitro
8. QR-код
9. Штрих-код
10. 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. Дата производства
13. Срок годности
14. Условное обозначение способа хранения: какая из сторон должна быть сверху
15. QR – код
16. Условное обозначение: Глобальный номер предмета торговли (GTIN)
17. Логотип изготовителя

Макет маркировки на русском языке

Реагенты в кассете для количественного определения такролимуса иммунохемилюминесцентным методом в цельной крови человека для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Elecsys Tacrolimus, Elecsys and cobas e analyzers/TCL), вариант исполнения 100 тестов

Регистрационное удостоверение № ____ от ____

Срок годности см. на упаковке

Дату производства см. на упаковке

Температура хранения см. на упаковке

Номер лота см. на упаковке

Состав изделия:

<i>Компонент М, объем 6,5 мл:</i> Микрочастицы покрытые стрептавидином, HEPES, Сахароза, Альбумин, RPLA новый, Полидоканол, N-Метилизотиазолон, Оксипирион.	<i>Компонент R1, объем 10 мл:</i> Биотинилированное моноклональное антитело анти-такролимус антитело (овец), Фосфат, N-Метилизотиазолон, Оксипирион, бычий сывороточный альбумин.	<i>Компонент R2, объем 8 мл:</i> Такролимус-производное, меченное рутениевым комплексом, Цитрат, N-Метилизотиазолон Оксипирион, бычий сывороточный альбумин.
--	--	---

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 05889057190

Требования к маркировке групповой упаковки (транспортной тары), установленные изготовителем

Товар с транспортной (групповой) маркировкой упаковки используется только для перемещения изделия с производственной площадки до собственного склада производителя на территории страны изготовителя. Т.о. товар с транспортной маркировкой не поставляется на территорию РФ. На транспортной маркировке указаны сведения, имеющиеся на регулярной маркировке, в том числе дата производства продукта фиксирована.

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

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 такролимуса иммунохемилюминесцентным методом в цельной крови человека для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Elecsys Tacrolimus), варианты исполнения 100, 300 тестов 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.

В случае не соблюдения требуемых мер по безопасной утилизации отходов возникают инфекционные или микробные риски, в том числе возможность загрязнения расходных материалов инфекционными агентами человеческого происхождения.

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.

Не утилизировать совместно с бытовыми отходами.

Сведения о рисках применения медицинского изделия

Производителем проведен анализ рисков в соответствии со стандартом ISO 14971 системы управления рисками. Оценены все прогнозируемые риски, приняты меры по их управлению, проведен анализ остаточных рисков. Проверка оценки остаточного риска и выводы, сделанные в результате оценки всех элементов риска, показывают допустимость всех остаточных рисков. Производственный отчет об управлении рисками предоставляется по запросу.

Используемые в производстве материалы животного происхождения получены от животных прошедших надлежащий ветеринарный контроль.

Гарантийные обязательства

Производитель (компания «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ")) гарантирует, что Реагенты в кассете для количественного определения такролимуса иммунохемилюминесцентным методом в цельной крови человека для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Elecsys Tacrolimus), варианты исполнения 100, 300 тестов 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:

Elecsys Tacrolimus

cobas®

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

Анализатор иммунохимический электрохемилюминесцентный Cobas e 411 (rack/disk) с принадлежностями, производства "Рош Диагностикс ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № ФСЗ 2007/00478 (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 Диагностикс ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № ФСЗ 2012/12764, от 19.09.2016 (состоит из модулей cobas c701/702, cobas e602 cobas e801) (далее по тексту Платформа модульная cobas 8000, cobas 8000, e602, e801).

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

Используется совместно с Набор калибраторов для количественного определения такролимуса иммунохемилюминесцентным методом в цельной крови человека для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Tacrolimus CalSet Elecsys and cobas e analyzers), производства "Рош Диагностикс ГмбХ", Германия, Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany

Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth)

Нотариальная контора

Нотариальная контора Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth) №7* 23*68161 Маннхайм

Удостоверение копии

Настоящим сегодня подтверждается верность копии с представленного оригинала документа.

г. Маннхайм,

[Штамп: 17 июля 2020 г.]

[Подпись]

Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)

Нотариус в г. Маннхайм

[Гербовая печать: Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)
Нотариус в г. Маннхайм]

Elecsys Tacrolimus

[Логотип: «Рош»]

Текст на русском языке Инструкции по применению на медицинское изделие: Реагенты в кассете для количественного определения такролимуса иммунохемилюминесцентным методом в цельной крови человека для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Elecsys Tacrolimus, Elecsys and cobas e analyzers/TCL), вариант исполнения 100 тестов

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

РАЗРАБОТЧИК

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

Утверждено

«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Дата: 13 июля 2020 года

[подпись]

Д-р Манфред Бём (Dr. Manfred Böhm)

Менеджер отдела глобального нормативно-правового регулирования

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

Сандхофер Штрассе 116

68305 Маннхайм

(Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim)]

2020

«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: Клаус Хаберда; Андреас Шмитц

Председатель наблюдательного совета: д-р Томас Шинекер

Список литературы

- 1 Кино Т., Хатанака Х., Хашимото М. (Kino T, Hatanaka H, Hashimoto M) и др. "FK506, новый иммунодепрессант, выделенный из Стрептомицетов. I. Ферментация, изоляция, физико-химические и биологические характеристики". Журнал "Антибиотики" (Токио) 1987;40(9): 1249-1255.
- 2 Кино Т., Хатанака Х., Мията С. (Kino T, Hatanaka H, Miyata S) и др. "FK-506, новый иммунодепрессант, выделенный из Стрептомицетов. II. Иммуносупрессивный эффект FK-506 in vitro". Журнал "Антибиотики" (Токио) 1987;40(9): 1256-1265.
- 3 Уоллемарк П.Е., Рединг Р. (Wallemacq PE, Reding R.) "FK506 (такролимус), новый иммунодепрессант при трансплантации органов: клинические, биомедицинские и аналитические аспекты". "Журнал клинической химии" 1993;39(11 Ч 1):2219-2228.
- 4 Скотт У., МакКиг К., Ким С.Дж. (Scott U, McKeage K, Keam SJ) и др. "Такролимус: дальнейшее обновление его использования при трансплантации органов". "Лекарства" 2003;63(12): 1247-1297.
- 5 Сикиерка Дж.Дж., Хунг С.Х., По М. (Siekierka JJ, Hung SH, Poe M) и др. "Цитозольный связывающий белок для иммунодепрессанта FK506 обладает активностью пептидил-пролил-изомеразы, но отличается от циклофилина". Журнал "Природа" 1989;341(6244):755-757.
- 6 Фланагэн В.М., Кортеси Б., Брэм Р.Д. (Flanagan WM, Cortesy B, Bram RJ) и др. "Ассоциация ядер фактора транскрипции Т-клеток, блокированная FK-506 и циклоспорином А". Журнал "Природа" 1991;352:803-807.
- 7 Джэйн Д., МакКаффри П.Д., Минер З. (Jain J, McCaffrey PG, Miner Z) и др. "Фактор транскрипции Т-клеток NFAT γ является субстратом для кальцинейрина и взаимодействует с Fos и Jun". Журнал "Природа" 1993;365:352-355.
- 8 Шоу К.Т., Хо А.М., Рэгхавэн А. (Shaw KT, Ho AM, Raghavan A) и др. "Иммуносупрессивные препараты предотвращают быстрое дефосфорилирование транскрипционного фактора NFAT1 в стимулированных иммунных клетках". Журнал "Труды Национальной академии наук США" 1995;92:11205-11209.
- 9 Клипстин Н.А., Крабтри Д.Р. (Clipstine NA, Crabtree GR). "Идентификация кальцинеурина в качестве ключевого сигнального фермента при активации Т-лимфоцитов". Журнал "Природа" 1992;357:695-697.
- 10 О'Киф С.Д., Тамура Д., Кинсэйд Р.Л. (O'Keefe SJ, Tamura J, Kincaid RL) и др. "FK-506 и CsA-чувствительная активация промотора интерлейкина-2 кальцинейрином". Журнал "Природа" 1992;357:692-694.
- 11 "Астеллас Фарма" (Astellas Pharma). Вложение в упаковку Prograf. Доступно по адресу: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/050708s0381bl.pdf [Last accessed 01/03/2012].
- 12 Бенет Л.З., Кумминс К.Л., Ву К.И. (Benet LZ, Cummins CL, Wu CY). "Расшифровка динамического взаимодействия между транспортерами кишечного оттока и метаболическими ферментами". "Международный журнал фармакологии" 2004;277,3-9.
- 13 де Йонге Х., Несенс М., Куйперс Д.Р. (de Jonge H, Naesens M, Kuypers DR). "Новое понимание фармакокинетики и фармакодинамики ингибиторов кальцинейрина и микофенольной кислоты: возможные последствия для мониторинга лекарственных препаратов при трансплантации твердых органов". "Мониторинг Терапевтических Средств" 2009;31:416-435.
- 14 Англичау Д., Легендр К., Беаун П. (Anglicheau D, Legendre C, Beaune P) и др. "Полиморфизмы цитохрома P450 3A и иммунодепрессанты: обновление". Журнал "Фармакогеномика" 2007;8(7):835-849.
- 15 Штаатц К.Е., Тетт С.Е. (Staatz CE, Tett SE). "Клиническая фармакокинетика и фармакодинамика такролимуса у реципиентов трансплантации твердых органов". "Клиническая Фармакокинетика" 2004;43:623-653.
- 16 Уоллемак П., Армстронг В.В., Брюнет М. (Wallemacq P, Armstrong VW, Brunet M) и др. "Возможности оптимизации терапии такролимусом при трансплантации твердых

органов: доклад Европейской консенсусной конференции". "Мониторинг Терапевтических Средств" 2009;31:139-152.

17 Шифф Д., Кол Е., Кантарович М. (Schiff J, Cole E, Cantarovich M). "Терапевтический мониторинг ингибиторов кальциейрина для нефролога". "Журнал американского общества нефрологов" 2007;2:374-384.

18 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.

[Гербовая печать: Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)
Нотариус в г. Маннхайм]

Перевод выполнила переводчик
Грачева Вероника Александровна



Российская Федерация
Город Москва
Шестнадцатого декабря две тысячи двадцатого года

Я, Дейнеко Людмила Валериевна, временно исполняющая обязанности нотариуса города Москвы Прокошенковой Елены Евгеньевны, свидетельствую подлинность подписи переводчика Грачевой Вероники Александровны.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 21/86-н/77-2020- 56-2846

Взыскано государственной пошлины (по тарифу): 100 руб. 00 коп.

Уплачено за оказание услуг правового и технического характера: 300 руб. 00 коп.



Л.В.Дейнеко



Прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 16 (шестнадцать) листов.

Л.В.Дейнеко





SEELER & DR. FELLMETH
NOTARE

NOTARE SEELER & DR. FELLMETH · Q7, 23 · 68161 MANNHEIM

Beglaubigte Ablichtung

Die Übereinstimmung nachstehender Fotokopie mit dem Original wird hiermit
beglaubigt.

Mannheim, den **17. JULI 2020**

Claudia Seeler
Notarin in Mannheim



ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

(INSTRUCTION FOR USE)

НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ

Реагенты в кассете для количественного определения кальцитонина иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Elecsys Tacrolimus, cobas e analyzers/TCL), вариант исполнения 300 тестов производства Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany

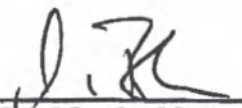
РАЗРАБОТЧИК:

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

Approved by

Roche Diagnostics GmbH

Date: 13 July 2020



Dr. Manfred Böhm

Manager Global Regulatory Affairs

Stamp **Roche Diagnostics GmbH**
Sandhofer Straße 116
68305 Mannheim

2020

Roche Diagnostics GmbH; Sandhofer Strasse 116; D-68305 Mannheim, Germany; Telefon +49-621-759-0; Telefax +49-621-759-2890

Sitz der Gesellschaft: Mannheim - Registergericht: AG Mannheim HRB 3962 - Geschäftsführung: Claus Haberdas; Andreas Schmitz -
Aufsichtsratsvorsitzender: Dr. Thomas Schinecker

REF



SYSTEM

07251254190

07251254500

300

cobas e 801

Русский

Системная информация

Сокращенное название	ACN (Номер кода приложения)
TCL	10022

Назначение

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

Электрохемилюминесцентный иммуноанализ "ECLIA" предназначен для использования на иммунохимическом анализаторе cobas e 801 для проведения иммуноанализа.

Теоретическое обоснование

Такролимус (также упоминается как FK506) является антибиотиком класса макролидов, который был обнаружен в качестве продукта, выделяемого актиномицетами *Streptomyces tsukubaensis* в Японии в 1984 году.^{1,2,3} Исследования показывают, что такролимус в 10-100 раз более активен по сравнению с циклоспорином по ингибированию некоторых иммунных реакций.⁴

Основной механизм, при помощи которого такролимус оказывает иммуносупрессивное действие, как полагают основан на ингибировании активации и пролиферации Т-клеток. Внутриклеточный такролимус связывается с иммуофилином под названием FK506-связывающий белок (FKBP-12) и эти комплексы затем ингибируют ферментационную активность кальциневрина.⁵ Ингибирование кальциневрина ограничивает дефосфорилирование и нуклеарную транслокацию нуклеарного фактора активированных Т-клеток (NFAT), которые регулируют транскрипцию ряда цитокинов, включая IL-2, IL-4, TNF-α, и интерферон-γ, и таким образом ограничивают активацию и пролиферацию лимфоцитов.^{6,7,8,9,10}

Такролимус является высоко липофильным веществом, его абсорбция происходит неполно и изменчиво. После абсорбции такролимус формирует сильную связь с белками и эритроцитами, причем 99 % препарата в плазме связываются с альбумином или α-1-гликопротеином.¹¹

Биодоступность и метаболизм такролимуса в основном находятся под влиянием цитохромных P450 изоферментов CYP3A4 и CYP3A5, а также эффлюксного насоса р-гликопротеина, которые показывают значительную внутри- и межиндивидуальную вариацию в экспрессии и функции.^{12,13,14}

Такролимус демонстрирует высокую степень вариативности между пациентами и для одного пациента, а также потенциально серьезные побочные эффекты от доз, которые являются слишком низкими или слишком высокими. Неадекватные концентрации такролимуса могут привести к отторжению трансплантируемого органа. Высокие уровни могут привести к тяжелым побочным эффектам. Основные побочные эффекты, связанные с такролимусом, включают нефротоксичность, нейротоксичность, желудочно-кишечные расстройства, диабетогенез, гипертонию и злокачественные осложнения.^{15,16}

Применение терапевтического мониторинга препарата (TDM) и контролируемой по концентрации дозировки в целях поддержания экспозиции лекарственного препарата для каждого пациента в узком терапевтическом окне является частью стандартной клинической практики в течение многих лет и обеспечивает значительную поддержку при ведении пациента.^{16,17} Хотя мониторинг концентрации (C0) все еще широко используется как ориентир для индивидуализации требований к дозировке такролимуса, сохраняется ряд противоречий по поводу связи между C0 и клиническим исходом. Площадь под кривой зависимости концентрация-время (AUC0-12) обычно считается наилучшим маркером экспозиции, но этот метод является дорогим и непрактичным. Чтобы оценить эффективность стратегий, альтернативных C0, могут потребоваться мультицентральные проспективные исследования.¹⁶

Принцип метода

Ручная перципитация:

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

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

Принцип конкуренции. Общая продолжительность анализа: 18 минут.

- 1-я инкубация: 21 мкл образца инкубируется с такролимус-специфичным биотинилированным антителом и рутениевым комплексом^{a)} меченым такролимус-производным. В зависимости от концентрации аналита в образце и формирования соответствующего иммунного комплекса связывающий участок меченого антитела частично заполняется аналитом образца, а частично рутенилированным гаптеном.
- 2-я инкубация: После добавления микрочастиц, покрытых стрептавидином, 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 II M удаляются несвязавшиеся вещества. Затем 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 предоставляются через cobas link.

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

Реагенты - рабочие растворы

Упаковка cobas e обозначена как TCL.

- M Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 1 флакон, 12.4 мл; Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 0.72 мг/мл; консервант.
- R1 Anti-такролимус-S-Ab-биотин, 1 флакон, 21 мл: Биотинилированные моноклональные anti-такролимус-антитела (овцы) 15 мкг/л; фосфатный буфер 100 ммоль/л, pH 7.8; консервант.
- R2 Такролимус-Ru(bpy)₃²⁺, 1 флакон, 14.8 мл: Производное такролимуса, меченое рутениевым комплексом 4 мкг/л; цитратный буфер 10 ммоль/л, pH 3.3; консервант.

Меры предосторожности и предупреждения

Только для *in vitro* диагностики.

Соблюдайте обычные меры предосторожности, необходимые при работе со всеми лабораторными реагентами.

Утилизация всех отходов должна осуществляться в соответствии с местными правилами.

Паспорт безопасности предоставляется профессиональному пользователю по запросу.

Этот набор содержит компоненты, классифицируемые следующим образом в соответствии с Регламентом (ЕС) № 1272/2008:

2-метил-2Н-изотиазол-3-он гидрохлорид

EUN 208 Может вызывать аллергическую реакцию.

Маркировка о безопасности продукта соответствует руководству EU GHS.

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

Elecsys Tacrolimus

cobas®

Приготовление рабочего раствора реагента

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

Необходимая для корректной работы информация доступна посредством cobas link.

Хранение и стабильность

Хранить при 2-8 °C.

Не замораживать.

Храните кассету cobas e rack в вертикальном положении для обеспечения полной доступности микрочастиц во время автоматического перемешивания перед использованием.

Стабильность:	
в не вскрытом виде при 2-8 °C	до истечения указанного срока годности
На анализаторе cobas e 801	16 недель

Сбор и подготовка материала для исследования

В результате тестирования были признаны подходящими указанные ниже виды материалов для исследования.

Цельная кровь с K₂-ЭДТК и K₃-ЭДТК.

Образцы, собранные в пробирки с ЭДТК, до того как они будут подвергнуты анализу, могут храниться до 5 дней при температуре 15-25 °C или 7 дней при температуре 2-8 °C. Если тестирование будет отложено более чем на 7 дней, хранить в замороженном виде при температуре -20 °C (± 5 °C) или ниже в течение срока до 6 месяцев. Замораживать только один раз. Образцы следует тщательно перемешать после оттаивания, чтобы обеспечить стабильность результатов.

Указанные типы образцов были протестированы с применением пробирок для отбора проб, которые были коммерчески доступны на момент проведения тестирования, т.е. были протестированы не все возможные типы пробирок не всех производителей. Системы сбора образцов различных производителей могут содержать различные вещества, которые в некоторых случаях могут повлиять на результаты испытаний. При обработке образцов в первичных пробирках (системах сбора образцов) следуйте инструкциям производителя пробирок.

Перемещайте 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.

Не использовать образцы, инактивированные посредством тепловой обработки.

Не использовать образцы и контрольные материалы, стабилизированные с помощью азида.

Перед началом проведения исследования убедитесь в том, что температура образцов и калибраторов соответствует температуре 20-25 °C.

Во избежание перекрестного загрязнения, обращайтесь с образцами биоматериала пациента особенно осторожно. Рекомендуется 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 – рабочие растворы".

Необходимые (но не предоставляемые) материалы

- REF 05889073190, ISD Sample Pretreatment, 1 x 30 мл
- REF 05889065190, Tacrolimus CalSet, 6 x 1.0 мл

- REF 05889081190, PreciControl ISD, 3 x 3.0 мл
 - REF 11776576322, CalSet Vials, 2 x 56 пустые флаконы с закрывающимися крышками
 - REF 07299001190, Diluent Universal, 45.2 мл разбавителя для образцов
 - Общее лабораторное оборудование
 - Прецизионные пипетки (используйте только пипетки прямого вытеснения для работы с реагентами ISD Sample Pretreatment)
 - Пробирки для микроцентрифугирования (объемом 2.0 мл)
 - Требуется обработка на микроцентрифуге (не менее 10000 g)
 - Вортекс-миксер
 - Валиковый перемешиватель или встряхиватель-качалка
 - Анализатор cobas e 801
- Вспомогательные материалы для анализатора cobas e 801:
- REF 06908799190, ProCell II M, 2 x 2 л, системный раствор
 - REF 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 л, раствор для промывания измерительных кювет
 - REF 07485409001, Reservoir Cups, 8 пробирок для подачи ProCell II M и CleanCell M
 - REF 06908853190, PreClean II M, 2 x 2 л, раствор для промывки
 - REF 05694302001, Планшет Assay Tip/Assay Cup, 6 упаковок x 6 коробок x 105 тестовых наконечников и 105 тестовых пробирок, 3 мешка для отходов
 - REF 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 пробирки адаптера для подачи чистящего раствора ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean для жидкостной очистки измерительного устройства
 - REF 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 пробирка адаптера для подачи чистящего раствора ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean для жидкостной очистки промывочного устройства
 - 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 в дальнейшем 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

Elecsys Tacrolimus

cobas®

Этапы	Технические примечания
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.
5. Каждая пробирка для микроцентрифугирования требует минимум 10 секунд обработки в вортекс-миксере. Отсутствие данного этапа может привести к надсадочной 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 микро-центрифуге (ускорение не менее 10000 g).	Центрифугированные образцы должны иметь хорошо обозначенный осадок и прозрачную надсадочную жидкость. Надсадочная жидкость не должна быть мутной или красной. Если надсадочная жидкость имеет красный цвет, утилизируйте ее и замените вновь экстрагированным образцом.

Этапы	Технические примечания
7. Перенесите надсадочную жидкость в соответствующий флакон, немедленно закрыв его колпачком. Образцы готовы к анализу.	Предварительно обработанные образцы могут храниться в закрытых пробирках в течение срока до 4 часов при 20-25 °C. Пожалуйста, обратите 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. Это подтверждается, запустив образцы такролимуса в пакетном режиме: На основании среднего системного времени обработки образца, не более 35 образцов такролимуса 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.

Загрузите охлажденную (хранившуюся при 2-8 °C) кассету cobas e rack на борт Менеджера реагентов. Избегайте образования пены. Система автоматически отрегулирует температуру реагентов и открытие/закрытие кассеты cobas e rack.

Калибровка

Прослеживаемость: Данный метод был стандартизирован по эталонным стандартам, прослеживаемым в эталонном материале такролимуса (USP = Фармакопея Соединенный Штатов Америки) по весу.

Предварительно полученная референсная калибровочная кривая адаптируется для анализатора с помощью соответствующего набора калибраторов CalSet.

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

Частота калибровки: Калибровка должна выполняться один раз для каждой серии с использованием нового реагента (т.е. находящегося на борту не более 24 часов после регистрации кассеты cobas e на анализаторе).

Калибровочный интервал может быть расширен на основании приемлемой верификации калибровки лабораторией.

Рекомендуется обновлять калибровку следующим образом:

- каждые 12 недель при использовании одной серии реагентов
- каждые 28 дней при использовании одной кассеты cobas e на анализаторе
- в соответствии с требованиями: например, когда результаты контроля качества за пределами установленных лимитов

Elecsys Tacrolimus

cobas®

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.

Контроль качества для различных диапазонов концентраций должен выполняться как одиночные определения минимум один раз каждые 24 часа при проведении теста, один раз для каждой кассеты cobas e rack 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.

При необходимости проведите повторный анализ соответствующих образцов.

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

Расчет

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

Коэффициенты пересчета: $\text{нг/мл} \times 1.0 = \text{мкг/л}$
 $\text{нг/мл} \times 1.2438 = \text{нмоль/л}$

Ограничения – интерференция

Было проверено влияние перечисленных ниже эндогенных веществ и фармацевтических препаратов на проведение анализа. Были проверены интерференции вплоть до оговоренных концентраций, и не было выявлено никакого влияния на результаты.

Эндогенные вещества

Соединение	Тестируемые концентрации
Альбумин	≤ 12.0 г/дл
Билирубин	≤ 1026 мкмоль/л или ≤ 60.0 мг/дл
Биотин	≤ 30.0 нг/мл или ≤ 123 нмоль/л
Холестерин	≤ 500 мг/дл
HSA	≤ 10.0 мкг/мл
Гематокрит	15-60 %
IgG	≤ 12.0 г/дл
Интралипид	≤ 1500 мг/дл
Ревматоидные факторы	до 500 МЕ/мл
Мочевая кислота	≤ 20.0 мг/дл

Критерий: Для концентраций 0.5-2.00 нг/мл отклонение составляет ± 0.3 нг/мл. Для концентраций > 2.00 нг/мл отклонение составляет ± 20 %.

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

Фармацевтические препараты

In vitro тесты протестировали 16 широко применяемых фармакологических препаратов. Влияния на результаты анализа не обнаружено.

Дополнительно проведены тесты для следующих специальных противораковых препаратов. Влияния на результаты анализа не обнаружено.

Специальные препараты

Препарат	Тестируемые концентрации
Ацикловир	3.2 мкг/мл
Амфотерицин В	5.8 мкг/мл
Ципрофлоксацин	7.4 мкг/мл

Препарат	Тестируемые концентрации
K ₂ -ЭДТК	6 мг/мл
K ₃ -ЭДТК	6 мг/мл
Эритромицин	20 мг/дл
Эверолимус	60 нг/мл
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
Сиrolimus	60 нг/мл
Спектиномицин	100 мкг/мл
Сульфаметоксазол	200 мкг/мл
Тобрамицин	2 мг/дл
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 рутению. Подходящий дизайн теста 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 измерений

Диапазон измерений

0.5-40 нг/мл (определяется по значению нижнего предела обнаружения и максимальному значению референсной калибровочной кривой). Значения ниже предела обнаружения определяются как < 0.5 нг/мл. Значения выше диапазона измерений определяются как > 40 нг/мл.

Нижние пределы измерения

Предел измерения холостой пробы, предел обнаружения и предел количественного определения

Предел измерения холостой пробы = 0.3 нг/мл

Предел обнаружения = 0.5 нг/мл

Предел количественного определения = 1 нг/мл

Определение предела измерения холостой пробы, предела обнаружения и предела количественного определения проводилось в соответствии с требованиями директивы EP17-A2 Института клинических и 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 холостой пробы соответствует концентрации, ниже которой с вероятностью 95 % будут обнаружены пробы, не содержащие аналит.

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 %).

Elecsys Tacrolimus

cobas®

Предел количественного определения - это самая низкая концентрация аналита в образце, которую можно точно измерить с общей допустимой относительной погрешностью $\leq 20\%$.

Разведение

Образцы с концентрациями такролимуса выше диапазона измерений могут быть разведены в соотношении 1:3 с использованием Diluent Universal до процедуры предварительной обработки вручную. Концентрация в разведенном образце должна быть > 5 нг/мл.

После ручного разведения необходимо умножить полученный результат на коэффициент разведения.

Ожидаемые значения

Не существует конкретного терапевтического диапазона для такролимуса в цельной крови. Сложность клинического состояния, индивидуальные различия в чувствительности к иммуноподавляющим и нефротоксическим эффектам такролимуса, совместный прием других иммуноподавляющих препаратов и большое число других факторов влияют на различные требования к оптимальному уровню такролимуса в крови. Индивидуальные значения такролимуса 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 разных лабораториях, могут различаться.

Воспроизводимость (прецизионность)

Прецизионность определяли с применением реагентов Elecsys, образцов и контрольных материалов согласно протоколу (EP05-A3) Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI): 2 постановки в день в дублях в течение 21 дня ($n = 84$). Были получены следующие результаты:

Анализатор cobas e 801					
		Воспроизводи- мость		Внутри лабора- торная прецизион- ность	
Образец	Среднее значение нг/мл	Станд. откл. нг/мл	Кое- ф. ва- риа- ции %	Станд. откл. нг/мл	Кое- ф. ва- риа- ции %
HSP ^{b)} 1	1.27	0.056	4.4	0.069	5.4
HSP 2	3.68	0.114	3.1	0.123	3.3
HSP 3	8.03	0.251	3.1	0.303	3.8
HSP 4	29.3	0.783	2.7	1.05	3.6
HSP 5	36.3	0.869	2.4	1.12	3.1
PreciControl ISD 1	1.80	0.065	3.6	0.079	4.4
PreciControl ISD 2	8.91	0.193	2.2	0.254	2.9
PreciControl ISD 3	16.2	0.337	2.1	0.401	2.5

b) HSP = Пул человеческих образцов

Сравнение методов

а) При сопоставлении теста Elecsys Tacrolimus, [REF] 05889057190 (y) и автоматического метода (x) с использованием клинических образцов были получены следующие корреляции:

Количество исследованных образцов: 205

Пассинг/Баблок¹⁸

Взвешенная линейная регрессия

$$y = 0.958x - 0.052$$

$$t = 0.922$$

Концентрации в образцах составляли от 0.6 до 37.2 нг/мл.

b) Сравнение анализа Elecsys Tacrolimus, [REF] 05889057190 (y) с методом ЖХ-МС-МС (x) с использованием клинических образцов дало следующие корреляции:

Количество исследованных образцов: 206

Пассинг/Баблок¹⁸

$$y = 1.05x - 0.184$$

$$t = 0.933$$

Концентрации в образцах составляли от 0.6 до 37.2 нг/мл.

c) Сравнение анализа Elecsys Tacrolimus, [REF] 07251254190 (анализатор cobas e 801; y) с анализом Elecsys Tacrolimus, [REF] 05889057190 (анализатор cobas e 601; x) дало следующие корреляции (нг/мл):

Количество исследованных образцов: 170

Пассинг/Баблок¹⁸

$$y = 0.916x - 0.334$$

$$t = 0.928$$

Концентрации в образцах составляли от 0.682 до 38.8 нг/мл.

Аналитическая специфичность

Исследование проводилось с применением анализа Elecsys Tacrolimus с учетом рекомендаций Института клинических и лабораторных стандартов, протокола EP7-A2.

Метаболит	Максимальная добавленная концентрация нг/мл	Перекрестная реактивность %
M I	50	n. d. ^{c)}
M II	50	70
M III	50	n. d.
M IV	50	n. d.

c) n. d. = не определяется

Перекрестная реактивность считалась «необнаруживаемой», если полученные значения были меньше порога чувствительности теста.

Список литературы

- Kino T, Hatanaka H, Hashimoto M, et al. FK506, a novel immunosuppressant isolated from a Streptomyces. I. Fermentation, isolation, and physico-chemical and biological characteristics. J Antibiot (Tokyo) 1987;40(9):1249-1255.
- Kino T, Hatanaka H, Miyata S, et al. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a Streptomyces. II. Immunosuppressive effect of FK-506 in vitro. J Antibiot (Tokyo) 1987;40(9):1256-1265.
- Wallemacq PE, Reding R. FK506 (tacrolimus), a novel immunosuppressant in organ transplantation: clinical, biomedical, and analytical aspects. Clin Chem 1993;39(11 Pt 1):2219-2228.
- Scott LJ, McKeage K, Keam SJ, et al. Tacrolimus: a further update of its use in the management of organ transplantation. Drugs 2003;63(12):1247-1297.
- 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(6244):755-757.
- Flanagan WM, Corthesy B, Bram RJ, et al. Nuclear association of a T-cell transcription factor blocked by FK-506 and cyclosporin A. Nature 1991;352:803-807.
- Jain J, McCaffrey PG, Miner Z, et al. The T-cell transcription factor NFATp is a substrate for calcineurin and interacts with Fos and Jun. Nature 1993;365:352-355.

Elecsys Tacrolimus

cobas®

- 8 Shaw KT, Ho AM, Raghavan A, et al. Immunosuppressive drugs prevent a rapid dephosphorylation of transcription factor NFAT1 in stimulated immune cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:11205-11209.
- 9 Clipstine NA, Crabtree GR Identification of calcineurin as a key signalling enzyme in T-lymphocyte activation. *Nature* 1992;357:695-697.
- 10 O'Keefe SJ, Tamura J, Kincaid RL, et al. FK-506 and CsA-sensitive activation of the interleukin-2 promoter by calcineurin. *Nature* 1992;357:692-694.
- 11 Astellas Pharma. Prograf Package Insert. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/050708s038lbl.pdf [Last accessed 01/03/2012].
- 12 Benet LZ, Cummins CL, Wu CY. Unmasking the dynamic interplay between intestinal efflux transporters and metabolic enzymes. *Int J Pharm* 2004;277:3-9.
- 13 de Jonge H, Naesens M, Kuypers DR. New insights into the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the calcineurin inhibitors and mycophenolic acid: possible consequences for therapeutic drug monitoring in solid organ transplantation. *Ther Drug Monit* 2009;31:416-435.
- 14 Anglicheau D, Legendre C, Beaune P, et al. Cytochrome P450 3A polymorphisms and immunosuppressive drugs: an update. *Pharmacogenomics* 2007;8(7):835-849.
- 15 Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplant recipients. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:623-653.
- 16 Wallemacq P, Armstrong VW, Brunet M, et al. Opportunities to optimize tacrolimus therapy in solid organ transplantation: report of the European consensus conference. *Ther Drug Monit* 2009;31:139-152.
- 17 Schiff J, Cole E, Cantarovich M. Therapeutic monitoring of calcineurin inhibitors for the nephrologist. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:374-384.
- 18 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure 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 по применению 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

В дополнение к перечисленным в стандарте ISO 15223-1, Roche Diagnostics применяет следующие символы и знаки (для США: см. dialog.roche.com для определения используемых символов):

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.

© 2019, Roche Diagnostics



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

Roche

Elecsys Tacrolimus

cobas®

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

Сведения о потенциальном потребителе

К работе с реагентами в кассете допускается специально обученный персонал: врач клинической лабораторной диагностики, медицинский лабораторный техник, специалисты клинических лабораторий.

Меры предосторожности и предупреждения (дополнение)

К работе с реагентами в кассете допускается специально обученный персонал: врач клинической лабораторной диагностики, медицинский лабораторный техник, специалисты клинических лабораторий.

Перед началом работы прочтите полностью инструкцию. Тщательно следуйте указаниям инструкции. Соблюдайте все требования безопасности при работе в условиях клинико-диагностической лаборатории.

Следует избегать контакта реагента с высокими температурами, горячими поверхностями, искрами, открытым огнем и иными источниками воспламенения.

Изделие не содержит в своем составе материалов человеческого происхождения. Используемые в производстве материалы животного происхождения получены от животных прошедших надлежащий ветеринарный контроль.

При утилизации и уничтожении 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.

Информация о материалах биологического происхождения, входящих в состав реагентов

Изделие не содержит в своем составе материалов человеческого происхождения. Используемые в производстве материалы животного происхождения (например, бычий сывороточный альбумин) получены от животных прошедших надлежащий ветеринарный контроль.

Чувствительность

Аналитическая чувствительность для исследования цельной крови человека составляет не более 0,5 нг/мл.

Линейность

Допустимое отклонение от линейности в диапазоне концентраций от 2 до 40 нг/мл не более 10%.

Воспроизводимость

Максимально допустимый коэффициент вариации не более 9 %.

Тест на открытие

Соответствие измеренной концентрации аналита в пробе, полученной путем смешивания равных объемов калибратора с низким уровнем концентрации и калибратора с высоким уровнем концентрации, составляет 90 – 110%.

Интерсепт

Интерсепт	Диапазон концентраций нг/мл
20 %	10 - 20
50 %	2 - 5
80 %	0,5 - 2

pH (при 25 °C)

R1	7,7 – 7,9
R2	3,3 – 3,4
M	7,4 ± 0,05

Плотность

M	1,01 г/см ³ (20°C) ± 5%
---	------------------------------------

Срок годности

Хранить при 2-8 °C. (максимальный срок годности – 15 месяцев). Дату производства см. на упаковке

Комплект поставки

В комплект поставки входят:

Реагенты в кассете для количественного определения такролимуса иммунохемилюминесцентным методом в цельной крови человека для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Elecsys Tacrolimus, Elecsys and cobas e analyzers/TCL), вариант исполнения 300 тестов

Упаковка

Реагенты готовы к применению, поставляются в кассете и не должны разделяться. Одна кассета рассчитана на 300 тестов. Кассета разделена на три отделения (флакона): флакон с прозрачной крышкой – M, объем 12,4 мл, флакон с серой крышкой – R1, объем 21 мл, флакон с серой крышкой – R2, объем 14,8 мл.

Параметры кассеты

Материал: полипропилен

Вес: не более 128 г

Размеры (длина / ширина / высота): не более 78 мм/ 22 мм/ 81,65 мм

Толщина стенки не менее 0,25 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 (высота/длина/ширина) не более: 115 x 97 x 35 мм.

Маркировка

В соответствии с ДИРЕКТИВАМИ EC 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		Содержимое набора
	Температурные ограничения		Содержит достаточно для n-испытаний
	Дата производства		

Маркировка кассеты с реагентами

1. Наименование
2. Артикульный номер

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

4. Номер лота
5. Срок годности
6. Температурные ограничения
7. Предупреждение только для использования in-vitro
8. QR-код
9. Штрих-код
10. 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. Дата производства
13. Срок годности
14. Условное обозначение способа хранения: какая из сторон должна быть сверху
15. QR – код
16. Условное обозначение: Глобальный номер предмета торговли (GTIN)
17. Логотип изготовителя

Макет маркировки на русском языке

Реагенты в кассете для количественного определения кальцитонина иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Elecsys Tacrolimus, cobas e analyzers/TCL), вариант исполнения 300 тестов

Регистрационное удостоверение № ____ от ____

Срок годности см. на упаковке

Дату производства см. на упаковке

Температура хранения см. на упаковке

Номер лота см. на упаковке

Состав изделия:

Компонент M, объем 6,5 мл: Микрочастицы покрытые стрептавидином, HEPES, Сахароза, Альбумин, RPLA новый, Полидоканол, N-Метилизотиазолон, Оксипирион.	Компонент R1, объем 10 мл: Биотинилированное моноклональное антитело анти-такролимус антитело (овец), Фосфат, N-Метилизотиазолон, Оксипирион, бычий сывороточный альбумин.	Компонент R2, объем 8 мл: Такролимус-производное, меченное рутениевым комплексом, Цитрат, N-Метилизотиазолон Оксипирион, бычий сывороточный альбумин.
---	---	--

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 07251254190

Требования к маркировке групповой упаковки (транспортной тары), установленные изготовителем

Товар с транспортной (групповой) маркировкой упаковки используется только для перемещения изделия с производственной площадки до собственного склада производителя на территории страны изготовителя. Т.о. товар с транспортной маркировкой не поставляется на территорию РФ. На транспортной маркировке указаны сведения, имеющиеся на регулярной маркировке, в том числе дата производства продукта фиксирована.

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

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 такролимуса иммунохемилюминесцентным методом в цельной крови человека для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Elecsys Tacrolimus), варианты исполнения 100, 300 тестов 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.

В случае не соблюдения требуемых мер по безопасной утилизации отходов возникают инфекционные или микробные риски, в том числе возможность загрязнения расходных материалов инфекционными агентами человеческого происхождения.

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.

Не утилизировать совместно с бытовыми отходами.

Сведения о рисках применения медицинского изделия

Производителем проведен анализ рисков в соответствии со стандартом ISO 14971 системы управления рисками. Оценены все прогнозируемые риски, приняты меры по их управлению, проведен анализ остаточных рисков. Проверка оценки остаточного риска и выводы, сделанные в результате оценки всех элементов риска, показывают допустимость всех остаточных рисков. Производственный отчет об управлении рисками предоставляется по запросу.

Используемые в производстве материалы животного происхождения получены от животных прошедших надлежащий ветеринарный контроль.

Гарантийные обязательства

Производитель (компания «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ")) гарантирует, что Реагенты в кассете для количественного определения такролимуса иммунохемилюминесцентным методом в цельной крови человека для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Elecsys Tacrolimus), варианты исполнения 100, 300 тестов 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:

Elecsys Tacrolimus

cobas®

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

Анализатор иммунохимический
электрохемилюминесцентный Cobas e 411 (rack/disk) с принадлежностями, производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № ФСЗ 2007/00478 (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, cobas e602 cobas e801) (далее по тексту Платформа модульная cobas 8000, cobas 8000, e602, e801).

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 (состоит из модулей cobas c501 и cobas e601) (далее по тексту Платформа модульная cobas 6000, cobas 6000, e601).

Используется совместно с Набор калибраторов для количественного определения такролимуса иммунохемилюминесцентным методом в цельной крови человека для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Tacrolimus CalSet Elecsys and cobas e analyzers), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany

Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth)

Нотариальная контора

Нотариальная контора Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth) №7* 23*68161 Маннхайм

Удостоверение копии

Настоящим сегодня подтверждается верность копии с представленного оригинала документа.

г. Маннхайм,

[Штамп: 17 июля 2020 г.]

[Подпись]

Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)

Нотариус в г. Маннхайм

[Гербовая печать: Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)

Нотариус в г. Маннхайм]

Нотариальная контора Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth)*№ 7, 23*68161 Маннхайм * Идентификационный номер
плательщика НДС DE308834223

Тел. +49621860862-0 * Факс +49 621 860 862-89 * KANZLEI@NOTARIAT-Q7.DE * WWW.NOTARIAT-Q7.DE

Elecsys Tacrolimus

[Логотип: «Рош»]

Текст на русском языке Инструкции по применению на медицинское изделие: Реагенты в кассете для количественного определения такролимуса иммунохемилюминесцентным методом в цельной крови человека для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Elecsys Tacrolimus, Elecsys and cobas e analyzers/TCL), вариант исполнения 300 тестов

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

РАЗРАБОТЧИК

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

Утверждено

«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Дата: 13 июля 2020 года

[подпись]

Д-р Манфред Бём (Dr. Manfred Böhm)

Менеджер отдела глобального нормативно-правового регулирования

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

Сандхофер Штрассе 116

68305 Маннхайм

(Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim)]

2020

«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: Клаус Хаберда; Андреас Шмитц

Председатель наблюдательного совета: д-р Томас Шинекер

Список литературы

- 1 Кино Т., Хатанака Х., Хашимото М. (Kino T, Hatanaka H, Hashimoto M) и др. "FK506, новый иммунодепрессант, выделенный из Стрептомицетов. I. Ферментация, изоляция, физико-химические и биологические характеристики". Журнал "Антибиотики" (Токио) 1987;40(9): 1249-1255.
- 2 Кино Т., Хатанака Х., Мията С. (Kino T, Hatanaka H, Miyata S) и др. "FK-506, новый иммунодепрессант, выделенный из Стрептомицетов. II. Иммуносупрессивный эффект FK-506 in vitro". Журнал "Антибиотики" (Токио) 1987;40(9): 1256-1265.
- 3 Уоллемарк П.Е., Реддинг Р. (Wallemacq PE, Reding R.) "FK506 (такролимус), новый иммунодепрессант при трансплантации органов: клинические, биомедицинские и аналитические аспекты". "Журнал клинической химии" 1993;39(11 Ч 1):2219-2228.
- 4 Скотт У., МакКиг К., Ким С.Дж. (Scott U, McKeage K, Keam SJ) и др. "Такролимус: дальнейшее обновление его использования при трансплантации органов". "Лекарства" 2003;63(12): 1247-1297.
- 5 Сикиерка Дж.Дж., Хунг С.Х., По М. (Siekierka JJ, Hung SH, Poe M) и др. "Цитозольный связывающий белок для иммунодепрессанта FK506 обладает активностью пептидил-пролил-изомеразы, но отличается от циклофилина". Журнал "Природа" 1989;341(6244):755-757.
- 6 Фланагэн В.М., Кортеси Б., Брэм Р.Д. (Flanagan WM, Cortesy B, Bram RJ) и др. "Ассоциация ядер фактора транскрипции Т-клеток, блокированная FK-506 и циклоспорином А". Журнал "Природа" 1991;352:803-807.
- 7 Джэйн Д., МакКаффри П.Д., Минер З. (Jain J, McCaffrey PG, Miner Z) и др. "Фактор транскрипции Т-клеток NFATr является субстратом для кальцинейрина и взаимодействует с Fos и Jun". Журнал "Природа" 1993;365:352-355.
- 8 Шоу К.Т., Хо А.М., Рэгхавэн А. (Shaw KT, Ho AM, Raghavan A) и др. "Иммуносупрессивные препараты предотвращают быстрое дефосфорилирование транскрипционного фактора NFAT1 в стимулированных иммунных клетках". Журнал "Труды Национальной академии наук США" 1995;92:11205-11209.
- 9 Клипстин Н.А., Крабтри Д.Р. (Clipstine NA, Crabtree GR). "Идентификация кальцинеурина в качестве ключевого сигнального фермента при активации Т-лимфоцитов". Журнал "Природа" 1992;357:695-697.
- 10 О'Киф С.Д., Тамура Д., Кинсэйд Р.Л. (O'Keefe SJ, Tamura J, Kincaid RL) и др. "FK-506 и CsA-чувствительная активация промотора интерлейкина-2 кальцинейрином". Журнал "Природа" 1992;357:692-694.
- 11 "Астеллас Фарма" (Astellas Pharma). Вложение в упаковку Prograf. Доступно по адресу: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/050708s038lbl.pdf [Last accessed 01/03/2012],
- 12 Бенет Л.З., Кумминс К.Л., Ву К.И. (Benet LZ, Cummins CL, Wu CY). "Расшифровка динамического взаимодействия между транспортерами кишечного оттока и метаболическими ферментами". "Международный журнал фармакологии" 2004;277,3-9.
- 13 де Йонге Х., Несенс М., Куйперс Д.Р. (de Jonge H, Naesens M, Kuypers DR). "Новое понимание фармакокинетики и фармакодинамики ингибиторов кальцинейрина и микофенольной кислоты: возможные последствия для мониторинга лекарственных препаратов при трансплантации твердых органов". "Мониторинг Терапевтических Средств" 2009;31:416-435.
- 14 Англичау Д., Легендр К., Беаун П. (Anglicheau D, Legendre C, Beaune P) и др. "Полиморфизмы цитохрома P450 3A и иммунодепрессанты: обновление". Журнал "Фармакогеномика" 2007;8(7):835-849.
- 15 Штаатц К.Е., Тетт С.Е. (Staatz CE, Tett SE). "Клиническая фармакокинетика и фармакодинамика такролимуса у реципиентов трансплантации твердых органов". "Клиническая Фармакокинетика" 2004;43:623-653.
- 16 Уоллемак П., Армстронг В.В., Брюнет М. (Wallemacq P, Armstrong VW, Brunet M) и др. "Возможности оптимизации терапии такролимусом при трансплантации твердых

органов: доклад Европейской консенсусной конференции". "Мониторинг Терапевтических Средств" 2009;31:139-152.

17 Шифф Д., Кол Е., Кантарович М. (Schiff J, Cole E, Cantarovich M). "Терапевтический мониторинг ингибиторов кальциейрина для нефролога". "Журнал американского общества нефрологов" 2007;2:374-384.

18 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.

[Гербовая печать: Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)
Нотариус в г. Маннхайм]

Перевод выполнила переводчик
Грачева Вероника Александровна



Российская Федерация
Город Москва
Шестнадцатого декабря две тысячи двадцатого года

Я, Дейнеко Людмила Валериевна, временно исполняющая обязанности нотариуса города Москвы Прокошенковой Елены Евгеньевны, свидетельствую подлинность подписи переводчика Грачевой Вероники Александровны.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 21/86-н/77-2020- 56-2844

Взыскано государственной пошлины (по тарифу): 100 руб. 00 коп.

Уплачено за оказание услуг правового и технического характера: 300 руб. 00 коп.



Л.В.Дейнеко

Прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 16 (шестнадцать) листов.

Л.В.Дейнеко

