



Abbott GmbH & Co. KG
Max-Planck-Ring 2
65205 Wiesbaden
Postfach 1303, 65011 Wiesbaden

Tel. +49 61 22 58 0
Fax +49 61 22 58 1244

I, Zaman Khan, Associate Director Regulatory Affairs EMEA and Pakistan, Abbott GmbH & Co. KG., hereby certify that the attached documents that keep the number of pages indicated below are the operational documentation. These documents are in a full accordance with actual manuals of manufacturer.

Я, Заман Хан (Zaman Khan), Заместитель Директора регуляторного отдела Европы, Ближнего Востока, Африки и Пакистана Эбботт Гмбх и Ко. КГ (Associate Director Regulatory Affairs EMEA and Pakistan, Abbott GmbH & Co. KG.), настоящим удостоверяю, что прилагаемые документы в нижеприведенном объеме страниц, являются эксплуатационной документацией. Эти документы полностью соответствуют актуальной документации производителя.

Эксплуатационная документация для медицинского изделия (Operational documentation for medical device):

Набор реагентов для количественного определения онкомаркера СА 15-3 иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови человека на иммунохимических анализаторах Alinity i «СА 15-3 Реагенты (Alinity i CA 15-3 Reagent Kit)»

По тексту эксплуатационных документов встречаются варианты наименований медицинских изделий, приведенные в таблице ниже, которые являются справедливыми и равнозначными (Operational documentation contains the following true and equivalent short names of medical devices listed in table):

Наименование на английском языке	Наименование медицинского изделия на русском языке	Сокращенное наименование (по тексту документа)
Alinity i CA 15-3 Reagent Kit	Набор реагентов для количественного определения онкомаркера СА 15-3 иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови человека на иммунохимических анализаторах Alinity i «СА 15-3 Реагенты (Alinity i CA 15-3 Reagent Kit)»	СА 15-3 Реагенты (Alinity i CA 15-3 Reagent Kit)
Alinity i CA 15-3 Calibrators	Калибраторы для обеспечения правильности количественного определения онкомаркера СА 15-3 иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови человека на иммунохимических анализаторах Alinity i «СА 15-3 Калибраторы (Alinity i CA 15-3 Calibrators)»	СА 15-3 Калибраторы (Alinity i CA 15-3 Calibrators)

Sitz der Gesellschaft: Wiesbaden
Amtsgericht Wiesbaden HRA 4888
Persönlich haftende Gesellschafterin:
Abbott Management GmbH
Sitz der Gesellschaft: Wiesbaden
Amtsgericht Wiesbaden HRB 12889

Geschäftsführer:
Christian Grapow
Greg Ahlberg
Vorsitzender des Aufsichtsrates:
Jaime A. Contreras

Page 1 of 2

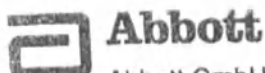


Abbott

Alinity i CA 15-3 Controls	Контрольные материалы для подтверждения воспроизводимости и правильности количественного определения онкомаркера СА 15-3 иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови человека на иммунохимических анализаторах Alinity i «CA 15-3 Контрольные материалы (Alinity i CA 15-3 Controls)»	CA 15-3 Контрольные материалы (Alinity i CA 15-3 Controls)"
----------------------------	---	---

Состав (contents):

#	Title	Number of pages
1.	Instruction for use for Alinity i CA 15-3 Reagent Kit with ADDENDUM for Russia.	8
2.	Инструкция по применению СА 15-3 Реагенты (Alinity i CA 15-3 Reagent Kit) с ПРИЛОЖЕНИЕМ для России.	9



Signed: Zle
Zaman Khan,
Associate Director Regulatory
Affairs EMEA and Pakistan,
Abbott GmbH & Co. KG.

Abbott GmbH & Co. KG
Max-Planck-Ring 2
65205 Wiesbaden

Date: 13-Jul-2020

Öffentliche Beglaubigung

Es wird öffentlich beglaubigt, dass Herr
Zaman Khan, Abbott GmbH & Co KG
Max-Planck-Ring 2 65205 Wiesbaden
die vor - ~~un~~ - stehende/n Unterschrift/en vor
dem unterzeichneten Ortsgerichtsvorsteher ei
genhändig vollzogen hat/haben.

Wiesbaden, den 15.07.2020
Tab.Nr. 270/20
Geb. nach GebO
65 €.



Abbott GmbH & Co. KG
Max-Planck-Ring 2
65205 Wiesbaden-Delkenheim
Germany

Alinity i

CA 15-3 Reagent Kit

Read Highlighted Changes: Revised August 2018.

 **en**
CA 15-3
08P51
702-327_R03
B8P510

Instructions must be carefully followed. Reliability of assay results cannot be guaranteed if there are any deviations from these instructions.

WARNING: The concentration of CA 15-3 in a given specimen, determined with assays from different manufacturers, can vary due to differences in assay methods and reagent specificity. The results reported by the laboratory to the physician must include the identity of the CA 15-3 assay used. Values obtained with different assay methods cannot be used interchangeably. If, in the course of monitoring a patient, the assay method used for determining CA 15-3 levels serially is changed, additional sequential testing should be carried out. Before changing assays, the laboratory **MUST** confirm baseline values for patients being serially monitored.

NAME

Alinity i CA 15-3 Reagent Kit

INTENDED USE

The Alinity i CA 15-3 assay is a chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA) used for the quantitative determination of DF3 defined antigen in human serum and plasma on the Alinity i analyzer. The Alinity i CA 15-3 assay is to be used as an aid in the management of Stage II and III breast cancer patients. Serial testing for patient CA 15-3 assay values should be used in conjunction with other clinical methods for monitoring breast cancer.

SUMMARY AND EXPLANATION OF THE TEST

The Alinity i CA 15-3 assay values are defined by using the 115D8 and DF3 monoclonal antibodies.^{1, 2} Monoclonal antibody 115D8, raised against human milk-fat globule membranes, and monoclonal antibody DF3, raised against membrane enriched fraction of metastatic human breast carcinoma, react with epitopes expressed by a family of high molecular weight glycoproteins designated as polymorphic epithelial mucins (PEMs).³⁻⁶

Research studies have indicated that CA 15-3 assay values are frequently elevated in patients with breast cancer.⁷⁻¹⁷ These studies have suggested that the CA 15-3 assay may be of clinical value for monitoring the response of patients undergoing therapy because increasing and decreasing values correlated with disease progression and regression, respectively.^{1, 7, 10, 15-18} Additional published studies have suggested that increasing CA 15-3 assay values in patients at risk for breast cancer recurrence after primary therapy may be indicative of recurrent disease before it can be detected clinically.^{10, 15, 16, 19}

Elevations of CA 15-3 assay values have been reported in individuals with nonmalignant conditions such as cirrhosis, hepatitis, autoimmune disorders, and benign diseases of the ovary and breast.^{7, 8} Non-mammary malignancies in which elevated CA 15-3 assay values have been reported include lung, colon, pancreatic, primary liver, ovarian, cervical, and endometrial.^{7, 20} CA 15-3 assay values are not elevated in most normal individuals.⁷

The CA 15-3 assay is not recommended as a screening procedure to detect cancer in the general population; however, use of the CA 15-3 assay as an aid in the management of breast cancer patients has been reported.^{7, 19}

BIOLOGICAL PRINCIPLES OF THE PROCEDURE

This assay is a two-step immunoassay for the quantitative determination of DF3 defined antigens in human serum and plasma using chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA) technology.

Sample, 115D8 coated paramagnetic microparticles, and wash buffer are combined and incubated. The DF3 defined antigen present in the sample binds to the 115D8 coated microparticles. The mixture is washed. DF3 acridinium-labeled conjugate is added to create a reaction mixture and incubated. Following a wash cycle, Pre-Trigger and Trigger Solutions are added.

The resulting chemiluminescent reaction is measured as relative light units (RLUs). There is a direct relationship between the amount of DF3 defined antigen in the sample and the RLUs detected by the system optics.

This assay is unique in that the calibrators are supplied prediluted. The Alinity i analyzer dilutes all controls and specimens by the same final dilution factor as the prediluted calibrators during the course of the assay.

For additional information on system and assay technology, refer to the Alinity ci-series Operations Manual, Section 3.

REAGENTS

Kit Contents

Alinity i CA 15-3 Reagent Kit 08P51

NOTE: Some kit sizes are not available in all countries. Please contact your local distributor.

Volumes (mL) listed in the table below indicate the volume per cartridge.

REF	08P5120	08P5130
Tests per cartridge	100	500
Number of cartridges per kit	2	2
Tests per kit	200	1000
MICROPARTICLES	6.6 mL	27.0 mL
CONJUGATE	6.1 mL	26.5 mL

MICROPARTICLES 115D8 (mouse, monoclonal) coated microparticles in TRIS buffer with protein (bovine) stabilizer. Minimum concentration: 0.09% solids. Preservatives: sodium azide and ProClin 300.

CONJUGATE DF3 (mouse, monoclonal) acridinium-labeled conjugate in phosphate buffer with protein (bovine) stabilizer. Minimum concentration: 0.05 µg/mL. Preservatives: sodium azide and ProClin 300.

Warnings and Precautions

- **IVD**
- For In Vitro Diagnostic Use
- **Rx ONLY**

 **Abbott**

Safety Precautions

CAUTION: This product requires the handling of human specimens. It is recommended that all human-sourced materials be considered potentially infectious and handled in accordance with the OSHA Standard on Bloodborne Pathogens. Biosafety Level 2 or other appropriate biosafety practices should be used for materials that contain or are suspected of containing infectious agents.²¹⁻²⁴

The following warnings and precautions apply to: MICROPARTICLES	
WARNING	Contain tromethamine hydrochloride*, methylisothiazolones and sodium azide.
H317	May cause an allergic skin reaction.
H316*	Causes mild skin irritation.
EUH032	Contact with acids liberates very toxic gas.
Prevention	
P261	Avoid breathing mist / vapors / spray.
P272	Contaminated work clothing should not be allowed out of the workplace.
P280	Wear protective gloves / protective clothing / eye protection.
Response	
P302+P352	IF ON SKIN: Wash with plenty of water.
P333+P313	If skin irritation or rash occurs: Get medical advice / attention.
P362+P364	Take off contaminated clothing and wash it before reuse.
Disposal	
P501	Dispose of contents / container in accordance with local regulations.

* Not applicable where regulation EU 1272/2008 (CLP) or OSHA Hazard Communication 29CFR 1910.1200 (HCS) 2012 have been implemented.

The following warnings and precautions apply to: CONJUGATE	
WARNING	Contains methylisothiazolones and sodium azide.
H317	May cause an allergic skin reaction.
EUH032	Contact with acids liberates very toxic gas.
Prevention	
P261	Avoid breathing mist / vapors / spray.
P272	Contaminated work clothing should not be allowed out of the workplace.
P280	Wear protective gloves / protective clothing / eye protection.
Response	
P302+P352	IF ON SKIN: Wash with plenty of water.
P333+P313	If skin irritation or rash occurs: Get medical advice / attention.
P362+P364	Take off contaminated clothing and wash it before reuse.
Disposal	
P501	Dispose of contents / container in accordance with local regulations.

Safety Data Sheets are available at www.abbottdiagnostics.com or contact your local representative.

For a detailed discussion of safety precautions during system operation, refer to the Alinity ci-series Operations Manual, Section 8.

Reagent Handling

- Upon receipt, gently invert the unopened reagent kit by rotating it over and back for a full 180 degrees, 5 times with green label stripe facing up and then 5 times with green label stripe facing down. This ensures that liquid covers all sides of the bottles within the cartridges. During reagent shipment, microparticles can settle on the reagent septum.
 - Place a check in the square on the reagent kit to indicate to others that the inversions have been completed.
- After mixing, place reagent cartridges in an upright position for 1 hour before use to allow bubbles that may have formed to dissipate.
- If a reagent cartridge is dropped, place in an upright position for 1 hour before use to allow bubbles that may have formed to dissipate.
- Reagents are susceptible to the formation of foam and bubbles. Bubbles may interfere with the detection of the reagent level in the cartridge and cause insufficient reagent aspiration that may adversely affect results.

For a detailed discussion of reagent handling precautions during system operation, refer to the Alinity ci-series Operations Manual, Section 7.

Reagent Storage

	Storage Temperature	Maximum Storage Time	Additional Storage Instructions
Unopened	2 to 8°C	Until expiration date	Store in upright position. If cartridge does not remain upright, gently invert the cartridge 10 times and place in an upright position for 1 hour before use.
Onboard	System Temperature	30 days	
Opened	2 to 8°C	Until expiration date	Store in upright position. If cartridge does not remain upright during storage, discard the cartridge. Do not reuse original reagent caps or replacement caps due to the risk of contamination and the potential to compromise reagent performance.

Reagents may be stored on or off the system. If removed from the system, store reagents with new replacement caps in an upright position at 2 to 8°C. For reagents stored off the system, it is recommended that they be stored in their original trays or boxes to ensure they remain upright.

For information on unloading reagents, refer to the Alinity ci-series Operations Manual, Section 5.

Indications of Reagent Deterioration

Deterioration of the reagents may be indicated when a calibration error occurs or a control value is out of the specified range. Associated test results are invalid, and samples must be retested. Assay recalibration may be necessary.

For troubleshooting information, refer to the Alinity ci-series Operations Manual, Section 10.

INSTRUMENT PROCEDURE

The Alinity i CA 15-3 assay file must be installed on the Alinity i analyzer prior to performing the assay.

For detailed information on assay file installation and viewing and editing assay parameters, refer to the Alinity ci-series Operations Manual, Section 2.

For information on printing assay parameters, refer to the Alinity ci-series Operations Manual, Section 5.

For a detailed description of system procedures, refer to the Alinity ci-series Operations Manual.

SPECIMEN COLLECTION AND PREPARATION FOR ANALYSIS

Specimen Types

The specimen types listed below were verified for use with this assay.

Other specimen types and collection tube types have not been verified with this assay.

Specimen Types	Collection Tubes
Serum	Serum Serum separator
Plasma	Tripotassium EDTA Sodium Heparin Lithium Heparin

- Performance has not been established using body fluids other than human serum and plasma.
- The instrument does not provide the capability to verify specimen types. It is the responsibility of the operator to verify that the correct specimen types are used in the assay.
- When serial specimens are being evaluated, the same type of specimen should be used throughout the study.

Specimen Conditions

- Do not use:
 - heat-inactivated specimens
 - grossly hemolyzed specimens
 - specimens with obvious microbial contamination
- For accurate results, serum and plasma specimens should be free of fibrin, red blood cells, and other particulate matter. Serum specimens from patients receiving anticoagulant or thrombolytic therapy may contain fibrin due to incomplete clot formation.
- To prevent cross contamination, use of disposable pipettes or pipette tips is recommended.

Preparation for Analysis

- Follow the tube manufacturer's processing instructions for collection tubes. Gravity separation is not sufficient for specimen preparation.
- Specimens should be free of bubbles. Remove bubbles with an applicator stick before analysis. Use a new applicator stick for each specimen to prevent cross-contamination.

To ensure consistency in results, recentrifuge specimens prior to testing if

- they contain fibrin, red blood cells, or other particulate matter.
- NOTE: If fibrin, red blood cells, or other particulate matter are observed, mix by low speed vortex or by inverting 10 times prior to recentrifugation.

Prepare frozen specimens as follows:

- Frozen specimens must be completely thawed before mixing.
- Mix thawed specimens thoroughly by low speed vortex or by inverting 10 times.
- Visually inspect the specimens. If layering or stratification is observed, mix until specimens are visibly homogeneous.
- If specimens are not mixed thoroughly, inconsistent results may be obtained.
- Recentrifuge specimens.

Recentrifugation of Specimens

- Transfer specimens to a centrifuge tube and centrifuge.
- Transfer clarified specimen to a sample cup or secondary tube for testing. For centrifuged specimens with a lipid layer, transfer only the clarified specimen and not the lipemic material.

Specimen Storage

Specimen Type	Temperature	Maximum Storage Time	Special Instructions
Serum/ Plasma	2 to 8°C	7 days	Specimens may be stored for up to 7 days refrigerated at 2-8°C prior to being tested. If testing will be delayed more than 7 days, serum or plasma should be stored frozen at -20°C or colder.

If testing will be delayed more than 24 hours, remove serum or plasma from the clot, serum separator or red blood cells.

Avoid multiple freeze/thaw cycles.

Specimen Shipping

Package and label specimens in compliance with applicable state, federal, and international regulations covering the transport of clinical specimens and infectious substances.

PROCEDURE

Materials Provided

08P51 Alinity i CA 15-3 Reagent Kit

Materials Required but not Provided

- Alinity i CA 15-3 assay file
- 08P5101 Alinity i CA 15-3 Calibrators
- 08P5110 Alinity i CA 15-3 Controls or other control material
- 09P1540 Alinity i Multi-Assay Manual Diluent
- Alinity Trigger Solution
- Alinity Pre-Trigger Solution
- Alinity i-series Concentrated Wash Buffer

For information on materials required for operation of the instrument, refer to the Alinity ci-series Operations Manual, Section 1.

For information on materials required for maintenance procedures, refer to the Alinity ci-series Operations Manual, Section 9.

Assay Procedure

For a detailed description of how to run an assay, refer to the Alinity ci-series Operations Manual, Section 5.

- If using primary or aliquot tubes, refer to the Alinity ci-series Operations Manual, Section 4 to ensure sufficient specimen is present.
- To minimize the effects of evaporation, verify adequate sample cup volume is present prior to running the test.
- Maximum number of replicates sampled from the same sample cup: 10
 - Priority:
 - Sample volume for first test: 70 µL
 - Sample volume for each additional test from same sample cup: 20 µL
 - ≤ 3 hours on the reagent and sample manager:
 - Sample volume for first test: 150 µL
 - Sample volume for each additional test from same sample cup: 20 µL
 - > 3 hours on the reagent and sample manager:
 - Replace with a fresh aliquot of sample.
- Refer to the Alinity i CA 15-3 calibrator package insert and/or Alinity i CA 15-3 control package insert for preparation and usage.
- For general operating procedures, refer to the Alinity ci-series Operations Manual, Section 5.

- For optimal performance, it is important to perform routine maintenance as described in the Alinity ci-series Operations Manual, Section 9. Perform maintenance more frequently when required by laboratory procedures.

Sample Dilution Procedures

Samples with CA 15-3 value exceeding 800 U/mL are flagged with the code "> 800 U/mL" and may be diluted with either the Automated Dilution Protocol or the Manual Dilution Procedure.

Automated Dilution Protocol

The system performs a 1:5 dilution of the sample and automatically calculates the concentration by multiplying the result by the dilution factor.

Manual Dilution Procedure

Suggested dilution: 1:5

Add 100 μ L of the sample to 400 μ L of Alinity i Multi-Assay Manual Diluent.

The operator must enter the dilution factor in the Specimen or Control tab of the Create Order screen. The system will use this dilution factor to automatically calculate the concentration of the sample and report the result. The result should be > 30 U/mL before the dilution factor is applied.

If the operator does not enter the dilution factor, the result must be manually multiplied by the appropriate dilution factor before reporting the result. If a diluted sample result is $\leq$ 30 U/mL, do not report the result. Rerun using an appropriate dilution.

For detailed information on ordering dilutions, refer to the Alinity ci-series Operations Manual, Section 5.

Calibration

For instructions on performing a calibration, refer to the Alinity ci-series Operations Manual, Section 5.

Each assay control must be tested to evaluate the assay calibration. Once a calibration is accepted and stored, all subsequent samples may be tested without further calibration unless:

- A reagent kit with a new lot number is used.
- Daily quality control results are outside of statistically-based quality control limits used to monitor and control system performance, as described in the Quality Control Procedures section of this package insert.
 - If statistically-based quality control limits are not available, then the calibration should not exceed a 30-day limit for recalibration frequency.

This assay may require recalibration after maintenance to critical parts or subsystems or after service procedures have been performed.

Quality Control Procedures

The recommended control requirement for the Alinity i CA 15-3 assay is that a single sample of each control level be tested once every 24 hours each day of use.

Additional controls may be tested in accordance with local, state, and/or federal regulations or accreditation requirements and your laboratory's quality control policy.

To establish statistically-based control limits, each laboratory should establish its own concentration target and ranges for new control lots at each clinically relevant control level. This can be accomplished by assaying a minimum of 20 replicates over several (3-5) days and using the reported results to establish the expected average (target) and variability about this average (range) for the laboratory. Sources of variation that should be included in this study in order to be representative of future system performance include:

- Multiple stored calibrations
- Multiple reagent lots
- Multiple calibrator lots
- Multiple processing modules (if applicable)
- Data points collected at different times of the day

Refer to published guidelines for information or general control recommendation, for example Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Document C24-A3 or other published guidelines, for general quality control recommendations.²⁵

- If more frequent control monitoring is required, follow the established quality control procedures for your laboratory.
- If quality control results do not meet the acceptance criteria defined by your laboratory, sample results may be suspect. Follow the established quality control procedures for your laboratory. Recalibration may be necessary. For troubleshooting information, refer to the Alinity ci-series Operations Manual, Section 10.
- Review quality control results and acceptance criteria following a change of reagent or calibrator lot.

Quality Control Guidance

Refer to "Basic QC Practices" by James O Westgard, Ph.D. for guidance on laboratory quality control practices.²⁶

Verification of Assay Claims

For protocols to verify package insert claims, refer to Verification of Assay Claims in the Alinity ci-series Operations Manual.

RESULTS

Calculation

The Alinity i CA 15-3 assay utilizes a 4 Parameter Logistic Curve fit data reduction method (4PLC, Y-weighted) to generate a calibration and results.

Flags

Some results may contain information in the Flags field. For a description of the flags that may appear in this field, refer to the Alinity ci-series Operations Manual, Section 5.

Measuring Interval

Measuring interval is defined as the range of values in U/mL which meets the limits of acceptable performance for linearity, imprecision, and bias.

The measuring interval of the Alinity i CA 15-3 assay is 0.6 to 800 U/mL.

LIMITATIONS OF THE PROCEDURE

- Results should be used in conjunction with other data; e.g., symptoms, results of other tests, and clinical impressions.
- If the Alinity i CA 15-3 results are inconsistent with clinical evidence, additional testing is recommended.
- Specimens from patients who have received preparations of mouse monoclonal antibodies for diagnosis or therapy may contain human anti-mouse antibodies (HAMA). Such specimens may show either falsely elevated or depressed values when tested with assay kits such as the Alinity i CA 15-3 that employ mouse monoclonal antibodies. Additional clinical or diagnostic information may be required to determine patient status.^{27, 28}
- Heterophilic antibodies in human serum can react with reagent immunoglobulins, interfering with *in vitro* immunoassays. Patients routinely exposed to animals or to animal serum products can be prone to this interference, and anomalous values may be observed. Additional information may be required for diagnosis.²⁹
- Patients with confirmed breast carcinoma may have CA 15-3 assay values in the same range as healthy individuals. Elevations in circulating DF3 defined antigen may be observed in patients with nonmalignant disease. For these reasons, a CA 15-3 assay value, regardless of level, should not be interpreted as absolute evidence for the presence or absence of malignant disease. The CA 15-3 assay value should be used in conjunction with other diagnostic procedures. **The Alinity i CA 15-3 assay should not be used as a cancer screening test.**
- The Alinity i CA 15-3 Calibrators are supplied prediluted. A specialized protocol dilutes all controls and specimens by the same final dilution factor as the prediluted calibrators.

- Representative performance data are given in the **EXPECTED VALUES** and **SPECIFIC PERFORMANCE CHARACTERISTICS** sections. Results obtained in individual laboratories may vary.

EXPECTED VALUES

This study was performed on the ARCHITECT i System. Representative performance data are provided in this section. Results obtained in individual laboratories may vary. It is recommended that each laboratory determine its own reference range based upon its particular locale and population characteristics. The distribution of CA 15-3 assay values determined in 396 specimens is shown in the table below:

Distribution of ARCHITECT CA 15-3 Assay Values				
Number of Subjects	Percent (%)			
	0-31.3 U/mL	31.4-60 U/mL	60.1-120 U/mL	> 120 U/mL
APPARENTLY HEALTHY				
Females (Premenopausal)	99	99.0	1.0	0.0
Females (Postmenopausal)	100	99.0	0.0	1.0
Males	197	98.5	1.5	0.0
Total	396	98.7	1.0	0.3

In this study, 99.0% of the healthy female subjects had CA 15-3 assay values at or below 31.3 U/mL (mean = 13.0, SD = 7.0). It is recommended that each laboratory establish its own reference value for the population of interest.

Monitoring of Disease Status in Patients Diagnosed with Breast Cancer

Changes observed in serial CA 15-3 assay values, when monitoring breast cancer patients, should be evaluated in conjunction with other clinical methods used for monitoring breast cancer. The effectiveness of ARCHITECT CA 15-3 assay as an aid in the monitoring of disease status in patients diagnosed with breast cancer was determined by assessing changes in CA 15-3 levels in serial serum samples with changes in disease status. A study involving samples from 74 patients with a total of 377 observations was performed. The average number of observations per patient was 5.1. A significant change in a CA 15-3 concentration was defined as an increase in the value that was at least a 9.575% increase in assay value [i.e., 2.5 times greater than the assay's total %CV (3.83%)]. Seventy-six percent (76% or 50/66) of the patients with significant serial sample increases correlated with disease progression while sixty-five percent (65% or 153/237) of serial samples showing no significant change in the CA 15-3 value, correlated with no progression. The total concordance in this study was sixty-seven percent (67% or 203/303). The following table presents the data in a 2 x 2 classification scheme.

Change in Disease State per Sequential Pair			
Change in CA 15-3 Concentration	Progression	No Progression	Total
≥ 9.575%	50	64	134
< 9.575%	16	153	169
Total	66	237	303

The following table demonstrated the per patient distribution. Ninety-seven percent (97% or 36/37) of the significantly increased serial samples correlated with disease progression while twenty-seven percent (27% or 10/37) of serial samples, showing no significant change in the CA 15-3 concentration, correlated with no progression. The total concordance in this study was sixty-two percent (62% or 46/74).

Change in Disease State per Patient			
Change in CA 15-3 Concentration	Progression	No Progression	Total
≥ 9.575%	36	27	63
< 9.575%	1	10	11
Total	37	37	74

SPECIFIC PERFORMANCE CHARACTERISTICS

Representative performance data are provided in this section. Results obtained in individual laboratories may vary.

The Alinity i analyzer and the ARCHITECT i System utilize the same reagents and sample/reagent ratios.

Unless otherwise specified, all studies were performed on the Alinity i analyzer.

Precision

Within-Laboratory Precision

A study was performed based on guidance from CLSI EP05-A2.³⁰ Testing was conducted using 1 lot of the Alinity i CA 15-3 Reagent Kit, 1 lot of the Alinity i CA 15-3 Calibrators, and 1 lot of the Alinity i CA 15-3 Controls and 1 instrument. Five human serum panels were assayed in a minimum of 2 replicates at 2 separate times per day on 20 different days.

Sample	n	Mean (U/mL)	Within-Run (Repeatability)		Within-Laboratory (Total) ^a	
			SD	%CV	SD	%CV
Panel 1	120	28.4	0.69	2.4	0.99	3.5
Panel 2	118	109.2	2.39	2.2	4.03	3.7
Panel 3	120	201.3	6.02	3.0	8.46	4.2
Panel 4	120	439.0	12.96	3.0	22.06	5.0
Panel 5	119	618.7	19.26	3.1	32.54	5.3

^a Includes within-run, between-run, and between-day variability.

Lower Limits of Measurement

A study was performed based on guidance from CLSI EP17-A2.³¹ Testing was conducted using 3 lots of the Alinity i CA 15-3 Reagent Kit on each of 2 instruments over a minimum of 3 days. The maximum observed Limit of Blank (LoB), Limit of Detection (LoD), and Limit of Quantitation (LoQ) values are summarized below.

	U/mL
LoB ^a	0.3
LoD ^b	0.4
LoQ ^c	0.6

^a The LoB represents the 95th percentile from n ≥ 60 replicates of zero-analyte samples.

^b The LoD represents the lowest concentration at which the analyte can be detected with 95% probability based on n ≥ 60 replicates of low-analyte level samples.

^c The LoQ was determined from n ≥ 60 replicates of low-analyte level samples and is defined as the lowest concentration at which a maximum allowable precision of 20 %CV was met.

Linearity

A study was performed based on guidance from CLSI EP06-A.³² This assay is linear across the measuring interval of 0.6 to 800 U/mL.

Interference

Potentially Interfering Endogenous Substances and Potentially Interfering Drugs

This study was performed on the ARCHITECT i System.

The ARCHITECT CA 15-3 mean assay specificity is ≤ 12%. Recovery studies were performed to compare sera containing the following compounds at the indicated concentrations with control sera.

INTERFERING SUBSTANCE

Test Compound	Test Concentration
Bilirubin	20 mg/dL
Hemoglobin	500 mg/dL
Total Protein	12 g/dL
Triglycerides	3 g/dL

CHEMOTHERAPEUTIC AGENTS

Test Compound	Test Concentration
Beta Estradiol	6.7 µg/mL
Cisplatin	66.7 µg/mL
Cyclophosphamide	330 µg/mL
Doxorubicin	6.6 µg/mL
5-Fluorouracil	280 µg/mL
Megestrol Acetate	39.6 µg/mL
Methotrexate	13.2 µg/mL
Mitomycin C	17.2 µg/mL
Paclitaxel	3.5 ng/mL
Tamoxifen	5.0 µg/mL
Testosterone	33.0 µg/mL
Vinblastine sulfate	1.3 µg/mL

Potentially Interfering Other Conditions

This study was performed on the ARCHITECT i System.

The ARCHITECT CA 15-3 assay was evaluated using specimens with HAMA and Rheumatoid Factor (RF) to further assess the assay specificity. Five specimens positive for HAMA and five specimens positive for RF were evaluated for % recovery with DF3 defined antigen spiked into each specimen at 35 and 250 U/mL; mean % recovery results are summarized in the following table.

Clinical Condition	Number of Specimens	Mean % Recovery
HAMA	10	108
RF	10	103

Method Comparison

A study was performed based on guidance from CLSI EP09-A3 using the Passing-Bablok regression method.³³

	Units	n	Correlation Coefficient	Intercept	Slope	Concentration Range
Alinity i CA 15-3 Serum vs ARCHITECT CA 15-3	U/mL	123	1.00	0.22	0.94	0.6-756.9

High Dose Hook

This study was performed on the ARCHITECT i System.

High dose hook is a phenomenon whereby very high level specimens may read within the dynamic range of the assay. For the ARCHITECT CA 15-3 assay, no high dose hook effect was observed when samples containing up to approximately 22 000 U/mL of DF3 defined antigen were assayed.

BIBLIOGRAPHY

- Hayes DF, Zurawski VR Jr, Kufe DW. Comparison of Circulating CA 15-3 and Carcinoembryonic Antigen Levels in Patients with Breast Cancer. *J Clin Onc* 1986;4:1542-1550.
- Tobias R, Rothwell C, Wagner J, et al. Development and Evaluation of a Radioimmunoassay for the Detection of a Monoclonal Antibody Defined Breast Tumor Associated Antigen 115D8/DF3. *Clin Chem* 1985;31:986.
- Hilkens J, Buijs F, Hilgers J, et al. Monoclonal Antibodies Against Human Milk-Fat Globule Membranes Detecting Differentiation Antigens of the Mammary Gland and its Tumors. *Int J Cancer* 1984;34:197-206.
- Hilkens J, Hilgers J, Buijs F, et al. Monoclonal Antibodies Against Human Milkfat Globule Membranes Useful in Carcinoma Research. In: Peeters H, ed. *Protides of the Biological Fluids: Proceedings of the Thirty-first Colloquium*, 1983. Oxford, U.K.: Pergamon Press; 1984:1013-1016.
- Kufe D, Inghirami G, Abe M, et al. Differential Reactivity of a Novel Monoclonal Antibody (DF3) with Human Malignant versus Benign Breast Tumors. *Hybridoma* 1984;3:223-232.
- Taylor-Papadimitriou J, Gendler S. Molecular Aspects of Mucins. *Cancer Rev* 1988;1:1-12.
- Bon GG, Kenemans P, Yedema CA, et al. Clinical Relevance of the Tumor Marker CA 15.3 in the Management of Cancer Patients. In: Crommelin DJA Schellekens H, editors. *From Clone To Clinic*. The Netherlands; Kluwer Academic Publishers, 1990:111-122.
- Colomer R, Ruibal A, Genollá J, et al. Circulating CA 15-3 Levels in the Postsurgical Follow-up of Breast Cancer Patients and in Non-malignant Diseases. *Breast Cancer Res Treat* 1989;13:123-133.
- Colomer R, Ruibal A, Salvador L. Circulating Tumor Marker Levels in Advanced Breast Carcinoma Correlate with the Extent of Metastatic Disease. *Cancer* 1989;64:1674-1681.
- Dnistrian A, Schwartz M, Greenberg E, et al. CA 15-3 and Carcinoembryonic Antigen in the Clinical Evaluation of Breast Cancer. *Clinica Chimica Acta* 1991;200:81-93.
- Gion M, Mione R, Nascimben O, et al. The Tumour Associated Antigen CA 15.3 in Primary Breast Cancer. Evaluation of 667 Cases. *Br J Cancer* 1991;63:809-813.
- Hayes DF, Sekine H, Ohno T, et al. Use of a Murine Monoclonal Antibody for Detection of Circulating Plasma DF3 Antigen Levels in Breast Cancer Patients. *J Clin Invest* 1985;75:1671-1678.
- Hilkens J, Kroezen V, Bonfrer JMG, et al. MAM-6 Antigen, a New Serum Marker for Breast Cancer Monitoring. *Cancer Res* 1986;46:2582-2587.
- Pons-Anicet DMF, Krebs BP, Mira R, et al. Value of CA 15.3 in the Follow-up of Breast Cancer Patients. *Br J Cancer* 1987;55:567-569.
- Safi F, Kohler I, Röttinger E, et al. The Value of the Tumor Marker CA 15-3 in Diagnosing and Monitoring Breast Cancer. *Cancer* 1991;68:574-582.
- Silver HKB, Archibald BL, Ragaz J, et al. Relative Operating Characteristic Analysis and Group Modeling for Tumor Markers: Comparison of CA 15.3, Carcinoembryonic Antigen, and Mucin-like Carcinoma-associated Antigen in Breast Carcinoma. *Cancer Research* 1991;51:1904-1909.
- Tondini C, Hayes DF, Gelman R, et al. Comparison of CA 15-3 and Carcinoembryonic Antigen in Monitoring the Clinical Course of Patients with Metastatic Breast Cancer. *Cancer Research* 1988;48:4107-4112.
- Robertson JFR, Pearson D, Price MR, et al. Assessment of Four Monoclonal Antibodies as Serum Markers in Breast Cancer. *Eur J Cancer* 1990;26 (11/12):1127-1132.
- Geraghty JG, Coveney EC, Sherry F, et al. CA 15-3 in Patients with Locoregional and Metastatic Breast Carcinoma. *Cancer*. 1992;70:2831-2834.
- Colomer R, Ruibal A, Genollá J, et al. Circulating CA 15-3 Antigen Levels in Non-mammary Malignancies. *Br J Cancer* 1989;59:283-286.
- US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, 29 CFR Part 1910.1030, Bloodborne pathogens.
- US Department of Health and Human Services. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. 5th ed. Washington, DC: US Government Printing Office; December 2009.
- World Health Organization. *Laboratory Biosafety Manual*. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2004.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline—Fourth Edition*. CLSI Document M29-A4. Wayne, PA: CLSI; 2014.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Statistical Quality Control for Quantitative Measurement Procedures: Principles and Definitions; Approved Guideline—Third Edition*. CLSI Document C24-A3. Wayne, PA: CLSI; 2006.
- Westgard JO. *Basic QC Practices*. 3rd ed. Madison, WI: Westgard Quality Corporation; 2010.
- Kinders RJ, Hass GM. Interference in Immunoassays by Human Anti-Mouse Antibodies. *Eur J Cancer* 1990;26:647-648.
- Schroff RW, Foon KA, Beatty SM, et al. Human anti-murine immunoglobulin responses in patients receiving monoclonal antibody therapy. *Cancer Res* 1985;45(2):879-885.
- Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988;34(1):27-33.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline—Second Edition*. CLSI Document EP05-A2. Wayne, PA: CLSI; 2004.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline—Second Edition*. CLSI Document EP17-A2. Wayne, PA: CLSI; 2012.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline*. CLSI Document EP06-A. Wayne, PA: CLSI; 2003.

33. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline—Third Edition*. CLSI Document EP09-A3. Wayne, PA: CLSI; 2013.

Note for number formatting:

- A space is used as thousands separator (example: 10 000 specimens).
- A period is used to separate the integer part from the fractional part of a number written in decimal form (example: 3.12%).

■ Key to Symbols

ISO 15223 Symbols	
	Consult instructions for use
	Manufacturer
	Sufficient for
	Temperature limitation
	Use by/Expiration date
	In Vitro Diagnostic Medical Device
	Lot Number
	List Number
	Serial number
Other Symbols	
	Conjugate
	Contains Sodium Azide. Contact with acids liberates very toxic gas.
	Distributed in the USA by
	Information needed for United States of America only
	Inversions Performed
	Microparticles
	Produced for Abbott by
	Product of USA
	For use by or on the order of a physician only (applicable to USA classification only).

Allinity and ARCHITECT are trademarks of Abbott Laboratories in various jurisdictions. All other trademarks are property of their respective owners.



Abbott GmbH & Co. KG
Max-Planck-Ring 2
65205 Wiesbaden
Germany
+49-6122-580



	
Fujirebio Diagnostics, Inc. 201 Great Valley Parkway Malvern, Pennsylvania 19355, USA	Abbott Laboratories Abbott Park, IL 60064 USA

Customer Service: Contact your local representative
or find country-specific contact information on
www.abbottdiagnostics.com

Revised August 2018.
©2016, 2018 Abbott Laboratories

ADDENDUM

to the Instruction for Use Alinity i CA 15-3 Reagent Kit (for Russia)

SHIPPING

Recommended shipping conditions for device is 2-8°C in single-use thermo containers containing coolant elements, or in reusable thermo containers with automatically maintained temperature or in autorefrigerators using thermal indicators. Device is stable until the expiration date indicated on the package. Device is no longer suitable for use if shipping temperature limits have been violated. Ship in an enclosed carrier vehicle of any kind in accordance with shipping rules, applicable to the respective carrier.

WARRANTY

Manufacturer guarantees that device remains stable until the expiration date when stored and handled as directed. The maximum shelf life of the medical device is 12 months from date of manufacturing. Device must be discarded if stored with deviations in manufacturer's requirements.

MAINTENANCE

Not required.

REPAIRS

Not required.

DESTRUCTION AND DISPOSAL OF A MEDICAL DEVICE

Destruct and dispose of a medical device in accordance with the requirements of SanPin 2.1.7.2790-10 dated December 12, 2010 "Sanitary-epidemiological Requirements for the Management of Medical Waste".

Transmit and dispose of a product and its components and packaging in accordance with local regulations.

NATIONAL RUSSIAN STANDARDS AND

NORMATIVE DOCUMENTATION APPLIED TO MD:

GOST R 51352-204, GOST R EN 13612-2010, GOST R ISO 23840-2015, GOST R 18113-1-2015, GOST R ISO 18113-2-2015, GOST R ISO 15223-1-2014, Government Regulation №1416 «On the approval of the rules of state registration of medical devices », Order of the Ministry of Health of Russia dated 06/06/2012. No. 4n, Order of the Ministry of Health of Russia dated 01/09/2014. No. 2n, Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 11n of January 19, 2017.

POTENTIAL USER

Alinity i CA 15-3 Reagent Kit is intended to be used are intended to be used in a variety of clinical and laboratory conditions, including, without limitation, hospitals, diagnostic centers, reference laboratories and blood transfusion facilities around the world, whose personnel have been trained in the use of the Alinity i analyzer.

INFORMATION ABOUT PRESENCE OF DRUGS IN COMPOSITION OF MEDICAL DEVICE

Does not contain any drugs

STERILIZATION

Medical device is not required to be sterile.

INFORMATION ABOUT POSSIBILITY OF MULTIPLE APPLICATION

Medical device cannot be re-applied

MATERIALS OF ANIMAL ORIGIN

Materials of animal origin are tested and risks of using MD are indicated in SDS. Safety Data Sheets are available at www.abbottdiagnostics.com or contact your local representative.

INDICATIONS FOR USE

The Alinity i CA 15-3 assay is a chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA) used for the quantitative determination of DF3 defined antigen in human serum and plasma on the Alinity i analyzer.

The Alinity i CA 15-3 assay is to be used as an aid in the management of Stage II and III breast cancer patients. Serial testing for patient CA 15-3 assay values should be used in conjunction with other clinical methods for monitoring breast cancer.

CONTRA-INDICATIONS FOR USE

Not applicable.

STORAGE AND USE CONDITION

Storage of Medical device at a temperature of 2°C to 8°C should be carried out in cold rooms or in refrigerators providing a regulated temperature regime with a daily temperature record.

Alinity i

CA 15-3 Реагенты (Alinity i CA 15-3 Reagent Kit)

RU
CA 15-3
08P51
G76516R03
B8P51R

См. выделенные изменения. Редакция: август 2018 г.

REF 08P5120

REF 08P5130

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

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: Концентрация CA 15-3 в том или ином образце, установленная с использованием тестов различных изготовителей, может варьировать вследствие различий применяемых методик и специфичности реагентов. При сообщении результатов врачу лаборатория должна указывать примененную методику определения CA 15-3. Значения, полученные при применении различных методик, не могут использоваться взаимозаменяемо. В случае если в ходе мониторинга состояния пациента были использованы различные методики серийного измерения уровня CA 15-3, необходимо провести дополнительное последовательное тестирование. Перед заменой методики лаборатория ОБЯЗАНА установить базовые значения результатов в образцах пациентов при динамическом мониторинге.

НАИМЕНОВАНИЕ (Сокращенное)

CA 15-3 Реагенты (Alinity i CA 15-3 Reagent Kit)

НАЗНАЧЕНИЕ

Тест с использованием CA 15-3 Реагенты (Alinity i CA 15-3 Reagent Kit) является хемилюминесцентным иммуноанализом на микрочастицах (CMIA) для количественного определения антигена, выявляемого антителами DF3, в сыворотке и плазме крови человека на анализаторе Alinity i.

Тест с использованием CA 15-3 Реагенты (Alinity i CA 15-3 Reagent Kit) применяется в качестве вспомогательного средства при лечении больных раком молочной железы стадий II и III. Серийное тестирование пациентов на значения концентраций CA 15-3 должно проводиться совместно с другими клиническими методами мониторинга рака молочной железы.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ТЕСТА

Количественные результаты теста Alinity i CA 15-3 определяются с помощью моноклональных антител 115D8 и DF3.^{1, 2} Моноклональные антитела 115D8, полученные из мембран глобул молочного жира человека, и моноклональные антитела DF3, полученные из обогащенной мембранами фракции метастазирующей карциномы молочной железы человека, реагируют с эпитопами, экспрессируемыми семейством высокомолекулярных гликопротеинов, называемых полиморфными эпителиальными муцинами (ПЭМ).³⁻⁶ Исследования показали, что результаты теста на CA 15-3 часто повышены у больных раком молочной железы.⁷⁻¹⁷ Эти исследования позволяют предположить, что тест на CA 15-3 может представлять клинический интерес для мониторинга реакции пациентов на терапию, так как повышающиеся и снижающиеся значения коррелируют с развитием и регрессией болезни соответственно.^{1, 7, 10, 15-18} Дополнительно опубликованные исследования показывают, что повышение концентрации CA 15-3 у пациентов с риском рецидива рака молочной железы после первичной терапии может указывать на рецидив заболевания еще до появления клинических признаков.^{10, 15, 16, 19}

Повышение уровня CA 15-3 было отмечено у лиц, страдающих незлокачественными заболеваниями, такими как цирроз печени, гепатит, аутоиммунные нарушения и доброкачественные заболевания яичника и молочной железы.^{7, 8} Кроме рака

молочной железы повышение уровня CA 15-3 наблюдается при злокачественных опухолях легкого, кишечника, поджелудочной железы, печени, яичников, шейки матки и эндометрия.^{7, 20} у большинства здоровых лиц концентрации CA 15-3 находятся в пределах нормы.⁷

Тест на CA 15-3 не рекомендуется применять для скрининга рака среди общей популяции, однако тест на CA 15-3 был использован в качестве вспомогательного средства при ведении пациентов с раком молочной железы.⁷⁻¹⁹

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ПРОЦЕДУРЫ

Данный тест является двухступенчатым иммуноанализом для количественного выявления антигенов, выявляемых антителами DF3, в сыворотке и плазме крови человека на основе технологии хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах (CMIA).

Смешиваются и инкубируются образец, парамагнитные микрочастицы, сенсibilизированные антителами 115D8, и промывающий буфер. Присутствующие в образце антигены, выявляемые антителами DF3, связываются с микрочастицами, сенсibilизированными антителами 115D8. Реакционная смесь промывается. Добавляется акридин-меченый конъюгат DF3 для образования реакционной смеси, смесь инкубируется. После цикла промывки к реакционной смеси добавляются растворы пре-триггера и триггера.

Получаемая в результате хемилюминесцентная реакция измеряется в относительных световых единицах (RLU). Между количеством антигена, выявляемого антителами DF3 в образце и RLU, детектированными оптикой системы, существует прямая зависимость.

Данный тест уникален тем, что калибраторы к нему поставляются в предварительно разведенном виде. В ходе выполнения теста анализатор Alinity i разводит все контроли и образцы с тем же финальным фактором разведения, что и предварительно разведенные калибраторы.

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

РЕАГЕНТЫ

Содержимое набора

CA 15-3 Реагенты (Alinity i CA 15-3 Reagent Kit) 08P51

ПРИМЕЧАНИЕ: Некоторые фасовки доступны не во всех странах. Обратитесь к вашему местному дистрибьютору.

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

REF	08P5120	08P5130
Количество тестов в картридже	100	500
Количество картриджей в наборе	2	2
Количество тестов в наборе	200	1000
MICROPARTICLES	6.6 mL	27.0 mL
CONJUGATE	6.1 mL	26.5 mL

REF	08P5120	08P5130
MICROPARTICLES	Микрочастицы, сенсibilизированные антителами 115D8 (мышиними, моноклональными), в TRIS-буфере с протеиновым (бычьим) стабилизатором. Минимальная концентрация: 0.09% твердого вещества. Консерванты: азид натрия и ProClin 300.	
CONJUGATE	Акридин-меченый конъюгат антител DF3 (мышиних, моноклональных) в фосфатном буфере с протеиновым (бычьим) стабилизатором. Минимальная концентрация: 0.05 µg/mL. Консерванты: азид натрия и ProClin 300.	

Предупреждения и меры предосторожности

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

Меры предосторожности

ВНИМАНИЕ: Данный продукт предполагает работу с образцами, полученными от человека. Рекомендуется считать все материалы, полученные от человека, потенциально инфекционными и обращаться с ними в соответствии со Стандартом по обращению с гемоконтактными патогенами, разработанным Управлением США по охране труда и промышленной гигиене (OSHA). При работе с материалами, содержащими или предположительно содержащими инфекционные агенты, следует соблюдать правила биологической безопасности, уровень 2, или другие соответствующие правила биологической безопасности.²¹⁻²⁴

Следующие предупреждения и меры предосторожности относятся к: **MICROPARTICLES**

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ	Содержит триметамин гидрохлорид*, метилизотиазолон и азид натрия.
H317	Может вызывать аллергическую кожную реакцию.
H316*	Вызывает легкое раздражение кожи.
EUN032	При контакте с кислотами образуется высокотоксичный газ.
Предотвращение	
P261	Избегать вдыхания тумана/паров/аэрозолей.
P272	Не выносить загрязненную одежду с рабочего места.
P280	Пользоваться защитными перчатками/защитной одеждой/средствами защиты глаз.
Реагирование	
R302+R352	ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ: Промыть большим количеством воды.
R333+P313	При раздражении кожи или появлении сыпи: Обратиться к врачу.
R362+P364	Снять загрязненную одежду и выстирать ее перед использованием.
Утилизация	
P501	Утилизируйте содержимое/контейнер в соответствии с санитарными нормами РФ (СанПиН 2.1.7.2790-10 от 09.12.2010).

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

Следующие предупреждения и меры предосторожности относятся к: **CONJUGATE**

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ	Содержит метилизотиазолон и азид натрия.
H317	Может вызывать аллергическую кожную реакцию.
EUN032	При контакте с кислотами образуется высокотоксичный газ.
Предотвращение	
P261	Избегать вдыхания тумана/паров/аэрозолей.
P272	Не выносить загрязненную одежду с рабочего места.
P280	Пользоваться защитными перчатками/защитной одеждой/средствами защиты глаз.
Реагирование	
R302+R352	ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ: Промыть большим количеством воды.
R333+P313	При раздражении кожи или появлении сыпи: Обратиться к врачу.
R362+P364	Снять загрязненную одежду и выстирать ее перед использованием.
Утилизация	
P501	Утилизируйте содержимое/контейнер в соответствии с санитарными нормами РФ (СанПиН 2.1.7.2790-10 от 09.12.2010).

Паспорта безопасности доступны на сайте www.abbottdiagnostics.com или у местного представителя. Подробную информацию о необходимых мерах предосторожности при работе с анализатором см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 6.

Обращение с реагентами

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

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

Xp

Не
ка

На

Вс
ка

Реаг
ев. Г
верт
кры
вне
упак
Подр
Руко

Пок
Оши
диал
порч
счит
повт
Инф
по э

Нео
прог
Под
и ре
эксг
Инф
Рукс
Под
Рукс

Хранение реагентов

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

Реагенты можно хранить как на борту системы, так и вне ее. После извлечения реагентов из системы храните их в вертикальном положении с надетыми новыми заменяемыми крышками при температуре 2 - 8°C. Реагенты, хранящиеся вне системы, рекомендуется хранить в фабричных лотках и упаковках для обеспечения вертикального положения. Подробную информацию о выгрузке реагентов из системы см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 5.

Показатели порчи реагентов

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

■ ПРОЦЕДУРА РАБОТЫ НА АНАЛИЗАТОРЕ

Необходимо установить файл теста Alinity i CA 15-3 перед проведением теста на анализаторе Alinity i. Подробную информацию об установке файла теста, просмотре и редактировании параметров анализа см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 2. Информацию о выводе на печать параметров анализа см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 5. Подробное описание процедур работы с системой см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series.

■ СБОР ОБРАЗЦА И ПОДГОТОВКА К АНАЛИЗУ

Типы образцов

Перечисленные ниже типы образцов были верифицированы на пригодность к использованию в данном тесте.

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

Типы образцов	Пробирки для сбора образцов
Сыворотка крови	Сыворотка крови Сыворотка крови с разделительным гелем
Плазма крови	Трикалиевая соль EDTA Натрий гепарин Литий гепарин

- Рабочие характеристики не были установлены для других жидкостей организма, кроме сыворотки и плазмы крови человека.
- Для анализатора не предусмотрена опция верификации типов используемых образцов. В обязанности оператора системы входит проверка правильности указания типов образцов, используемых в тесте.
- При исследовании серийных образцов используйте один и тот же тип образца на протяжении всего исследования.

Состояние образцов

- Не используйте:
 - образцы, инактивированные нагреванием
 - сильно гемолизированные образцы
 - образцы с явной микробной контаминацией
- Чтобы получить правильные результаты, образцы сыворотки и плазмы крови следует отделить от фибрина, эритроцитов и других твердых частиц. Образцы сыворотки крови пациентов, получающих антикоагуляционную или тромболитическую терапию, могут содержать фибрин в результате незаконченного образования сгустков.
- Рекомендуется использование одноразовых пипеток и наконечников для пипеток для предотвращения перекрестной контаминации.

Подготовка к анализу

- Следуйте инструкциям изготовителя пробирок для сбора образцов. При подготовке образцов к тестированию гравитационного разделения недостаточно.
- Образцы не должны содержать пузырьков воздуха. Удалите пузырьки аппликатором до начала тестирования. Используйте новый аппликатор для каждого образца, чтобы избежать перекрестной контаминации.

Для получения согласованных результатов рекомендуется проводить повторное центрифугирование образцов перед тестированием, если

- они содержат фибрин, эритроциты или другие твердые частицы.

ПРИМЕЧАНИЕ: Если образцы содержат фибрин, эритроциты или другие твердые частицы, перемешайте их на вортексе на низкой скорости или перевернув 10 раз перед повторным центрифугированием.

Подготовьте замороженные образцы следующим образом:

- Перед перемешиванием замороженные образцы необходимо полностью разморозить.
- Тщательно перемешайте размороженные образцы на вортексе на низкой скорости или аккуратно перевернув пробирку 10 раз.
- Визуально проверьте образцы. Если наблюдается расслоение или стратификация, повторяйте перемешивание до тех пор, пока образцы не станут визуально однородными.

- Недостаточное перемешивание образцов может привести к получению неточных результатов.
- Рекомендуется проводить повторное центрифугирование образцов.

Повторное центрифугирование образцов

- Поместите образцы в центрифужные пробирки и центрифугируйте.
- Для тестирования поместите очищенный образец в чашечку для образцов или вторичную пробирку. Если после центрифугирования в образце присутствует липидный слой, перенесите только очищенный образец без липемического материала.

Хранение образцов

Тип образца	Температура	Макс. время хранения	Специальные инструкции
Сыворотка/плазма крови	2 - 8°C	7 дней	Перед тестированием образцы можно хранить в холодильнике до 7 дней при температуре 2 - 8°C. Если тестирование откладывается более чем на 7 дней, образцы сыворотки или плазмы следует заморозить и хранить при температуре -20°C или ниже.

Если тестирование откладывается более чем на 24 часа, отделите сыворотку или плазму крови от сгустков, разделительного геля или эритроцитов.

Избегайте многократных циклов заморозки/разморозки.

Транспортировка образцов

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

■ ПРОЦЕДУРА

Предоставляемые материалы

08P51 CA 15-3 Реагенты (Alinity i CA 15-3 Reagent Kit)

Необходимые, но не предоставляемые материалы

- Alinity i CA 15-3 файл теста
- 08P5101 CA 15-3 Калибраторы (Alinity i CA 15-3 Calibrators)
- 08P5110 CA 15-3 Контрольные материалы (Alinity i CA 15-3 Controls) или другой контрольный материал
- 09P1540 Универсальный разбавитель для ручного разведения (Alinity i Multi-Assay Manual Diluent)
- Раствор триггера (Alinity Trigger Solution)
- Раствор пре-триггера (Alinity Pre-Trigger Solution)
- Концентрированный промывающий буфер (Alinity i-series Concentrated Wash Buffer)

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

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

Процедура анализа

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

- Информацию об обеспечении достаточного объема образца пациента при использовании первичных или аликвотных пробирок см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 4.

- Чтобы минимизировать эффекты испарения, перед проведением теста убедитесь, что в чашечке для образцов присутствует достаточный объем образца.

- Максимальное число повторов из одной чашечки для образца: 10

— Приоритетные образцы:

- Объем образца для проведения первого теста: 70 µL
- Объем образца для проведения каждого дополнительного теста из одной чашечки для образца: 20 µL

— ≤ 3 часов на борту:

- Объем образца для проведения первого теста: 150 µL
- Объем образца для проведения каждого дополнительного теста из одной чашечки для образца: 20 µL

— > 3 часов на борту:

- Требуется свежая аликвота образца.

- Информацию о подготовке и использовании калибраторов и контролей см. в инструкции по применению к CA 15-3 Калибраторам (Alinity i CA 15-3 Calibrators) и/или в инструкции по применению к CA 15-3 Контрольным материалам (Alinity i CA 15-3 Controls).
- Информацию об общих операционных процедурах см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 5.
- Для достижения оптимальных рабочих характеристик важно следовать стандартным процедурам технического обслуживания в соответствии с Руководством по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 9. Если правила работы в вашей лаборатории требуют более частого технического обслуживания, следуйте принятой практике.

Процедуры разведения образцов

Образцы со значениями CA 15-3, превышающими 800 U/mL, помечаются кодом "> 800 U/mL" и могут быть разведены с использованием протокола автоматического разведения или процедуры ручного разведения.

Протокол автоматического разведения

Система разводит образец в пропорции 1:5 и автоматически рассчитывает значение концентрации, умножая результат на соответствующий фактор разведения.

Процедура ручного разведения

Рекомендуемое разведение: 1:5

Добавьте 100 µL образца к 400 µL Универсального разбавителя для ручного разведения (Alinity i Multi-Assay Manual Diluent).

Оператор должен ввести фактор разведения в экраны заказа пациента или контроля. Система будет использовать данный фактор разведения для автоматического расчета концентрации образца и сообщения результата. Значение концентрации образца должно составлять > 30 U/mL до применения фактора разведения.

Если оператор не ввел фактор разведения, необходимо умножить результат на соответствующий фактор разведения до сообщения результата. Если концентрация разведенного образца ≤ 30 U/mL, не сообщайте этот результат. Повторите тест, используя правильное разведение.

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

Калибровка

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

Для оценки калибровки теста необходимо протестировать все контроли.

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

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

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

Процедуры контроля качества

Рекомендуемые требования по контролю качества теста Alinity i CA 15-3 заключаются в тестировании по одному контролю всех уровней каждые 24 часа, то есть каждые сутки эксплуатации. Дополнительные контроли следует тестировать в соответствии с местными, государственными и/или федеральными законами или аккредитационными требованиями и политикой контроля качества вашей лаборатории.

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

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

Информацию или общие рекомендации по контролю качества см. в опубликованных руководствах, напр., в документе C24-A3 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) или в других опубликованных руководствах.²⁵

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

Рекомендации по процедуре контроля качества

Рекомендации по процедурам контроля качества лаборатории см. в "Basic QC Practices", James O Westgard, Ph.D.²⁶

Подтверждение заявленных характеристик теста

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

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Расчет

Тест Alinity i CA 15-3 использует четырехпараметрический логистический метод аппроксимации кривой (4PLC, Y-взвешенная кривая) для получения калибровочной кривой и результатов.

Флаги

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

Интервал измерения

Интервал измерения определяется как диапазон значений в U/mL, который соответствует границам приемлемых рабочих характеристик для линейности, воспроизводимости и отклонения.

Интервал измерения теста Alinity i CA 15-3 составляет от 0,6 до 800 U/mL.

■ ОГРАНИЧЕНИЯ ПРОЦЕДУРЫ

- Результаты следует интерпретировать в совокупности с другими данными; напр., симптомами, результатами других тестов, клиническими проявлениями и др.
- Если результаты теста Alinity i CA 15-3 не соответствуют клинической картине, рекомендуется провести дополнительное тестирование.
- Образцы, полученные от пациентов, которые принимали препараты, изготовленные на основе моноклональных мышиных антител, в диагностических или терапевтических целях, могут содержать человеческие антитела против мышиных антител (НАМА). Подобные образцы при исследовании в тестах, использующих моноклональные мышиные антитела, таких как Alinity i CA 15-3, могут демонстрировать ложно завышенные или ложно заниженные результаты. Для определения статуса пациента может потребоваться дополнительная клиническая или диагностическая информация.^{27, 28}
- Гетерофильные антитела в сыворотке крови человека могут вступать в реакцию с иммуноглобулинами реагента, интерферируя в иммуноанализе *In Vitro*. Пациенты, находящиеся в привычном контакте с животными либо с продуктами сыворотки крови животных, в большей степени подвержены подобной интерференции. Для постановки диагноза может потребоваться дополнительная информация.²⁹
- Пациенты с подтвержденным диагнозом рак молочной железы могут иметь значения CA 15-3 до лечения в том же диапазоне, что и здоровые люди. Повышение уровня циркулирующего антигена, выявляемого антителами DF3, может наблюдаться у пациентов с незлокачественными заболеваниями. Поэтому результат анализа на CA 15-3, независимо от значения, не следует интерпретировать как абсолютное доказательство наличия или отсутствия злокачественного заболевания. Значения, полученные в анализе на CA 15-3, следует интерпретировать с учетом данных, полученных в ходе выполнения других диагностических процедур. **Тест Alinity i CA 15-3 не должен использоваться в качестве теста для скрининга рака.**
- CA 15-3 Калибраторы (Alinity i CA 15-3 Calibrators) поставляются в разведенном виде. Специальный протокол разводит все контроли и образцы с тем же фактором конечного разведения, что и у разведенных калибраторов.

- Данные по репрезентативным рабочим характеристикам представлены в разделах **ОЖИДАЕМЫЕ ЗНАЧЕНИЯ** и **СПЕЦИФИЧЕСКИЕ РАБОЧИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ**. Результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться от этих данных.

ОЖИДАЕМЫЕ ЗНАЧЕНИЯ

Данное исследование проводилось на системе ARCHITECT i System.

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

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

Распределение значений в тесте на СА 15-3 при исследовании 396 образцов представлено в таблице ниже:

Распределение значений в тесте ARCHITECT CA 15-3					
	Кол-во тести- руемых	Процент (%)			
		0 - 31.3 U/mL	31.4 - 60 U/mL	60.1 - 120 U/mL	> 120 U/mL
КЛИНИЧЕСКИ ЗДОРОВЫЕ					
Женщины (в период менопаузы)	99	99.0	1.0	0.0	0.0
Женщины (в период постменопаузы)	100	99.0	0.0	1.0	0.0
Мужчины	197	98.5	1.5	0.0	0.0
Общее	396	98.7	1.0	0.3	0.0

В данном исследовании у 99.0% здоровых женщин результаты теста на СА 15-3 были ниже или равны 31.3 U/mL (среднее значение = 13.0, СКО = 7.0). Каждой лаборатории рекомендуется установить свой собственный референсный диапазон значений для исследуемой популяции.

Мониторинг состояния пациенток с диагнозом рака молочной железы

При мониторинге состояния пациенток, страдающих раком молочной железы, изменения значений, наблюдаемые в серии тестов на СА 15-3, следует интерпретировать в сочетании с данными других клинических методов, предназначенных для мониторинга рака молочной железы. Эффективность теста ARCHITECT CA 15-3 как вспомогательного средства при мониторинге статуса заболевания у пациенток с раком молочной железы определялась путем оценки изменений уровней СА 15-3 в серии сывороточных образцов крови и изменений в статусе заболевания. Было проведено исследование на материале 74 образцов, забранных у пациенток; всего было проведено 377 наблюдений. Среднее число наблюдений на одного пациента составило 5.1. Было определено значительное изменение в концентрации СА 15-3 в виде повышения результата, которое составило по меньшей мере 9.575% (то есть, в 2.5 раза выше, чем общее значение %КВ (3.83%)). 76% (50/66) пациенток со значительным повышением результата в серии образцов коррелировали с прогрессией заболевания, тогда как 65% (153/237) серии образцов пациенток не показали значительных изменений в анализе СА 15-3, т.е. коррелировали без прогрессии. Суммарное соответствие данного исследования составило 67% (203/303). В таблице ниже представлены данные в схеме классификации 2 x 2.

Изменение стадии заболевания на последовательную пару			
Изменение в концентрации СА 15-3	Прогрессия	Отсутствие прогрессии	Общее
≥ 9.575%	50	84	134
< 9.575%	16	153	169
Общее	66	237	303

Таблица распределения результатов на одного пациента представлена ниже. Девяносто семь процентов (97% или 36/37) пациенток со значительным повышением значения в серии образцов коррелировали с прогрессией заболевания, тогда как двадцать семь процентов (27% или 10/37) серийных образцов пациенток не показали значительных изменений в концентрации СА 15-3, т.е. коррелировали без прогрессии. Суммарное соответствие данного исследования составило 62% (46/74).

Изменение стадии заболевания на каждого пациента			
Изменение в концентрации СА 15-3	Прогрессия	Отсутствие прогрессии	Общее
≥ 9.575%	36	27	63
< 9.575%	1	10	11
Общее	37	37	74

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ РАБОЧИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

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

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

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

Воспроизводимость

Воспроизводимость внутри лаборатории

Было проведено исследование в соответствии с рекомендациями документа EP05-A2 CLSI.³⁰ Исследование проводилось с использованием 1 серии СА 15-3 Реагентов (Alinity i CA 15-3 Reagent Kit), 1 серии СА 15-3 Калибраторов (Alinity i CA 15-3 Calibrators) и 1 серии СА 15-3 Контрольных материалов (Alinity i CA 15-3 Controls) на 1 анализаторе. Пять панелей сыворотки крови были протестированы не менее чем в 2 повторах 2 раза в день в течение 20 дней.

Образец	Кол-во	Среднее (U/mL)	Внутри серии (повторяемость)		Внутри лаборатории (общее) ^a	
			СКО	%КВ	СКО	%КВ
Панель 1	120	28.4	0.69	2.4	0.99	3.5
Панель 2	118	109.2	2.39	2.2	4.03	3.7
Панель 3	120	201.3	6.02	3.0	8.46	4.2
Панель 4	120	439.0	12.96	3.0	22.06	5.0
Панель 5	119	618.7	19.26	3.1	32.54	5.3

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

Нижние границы измерения

Было проведено исследование в соответствии с рекомендациями документа EP17-A2 CLSI.³¹ Исследование проводилось с использованием 3 серий СА 15-3 Реагентов (Alinity i CA 15-3 Reagent Kit) на 2 анализаторах в течение не менее 3 дней. Наиболее высокие значения предела бланка (ПБ), предела обнаружения (ПО) и предела количественного определения (ПКО) приведены ниже.

	U/mL
ПБ ^a	0.3
ПО ^b	0.4
ПКО ^c	0.6

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

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

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

Линейность

Было проведено исследование в соответствии с рекомендациями документа EP06-A CLSI.³²

Линейность данного теста сохраняется в интервале измерения от 0.6 до 800 U/mL.

Интерференция

Потенциально интерферирующие эндогенные вещества и потенциально интерферирующие препараты

Данное исследование проводилось на системе ARCHITECT i System.

Средняя специфичность теста ARCHITECT CA 15-3 составляет $\leq 12\%$. Исследования выхода были выполнены для сравнения сыворотки крови, содержащей следующие соединения в указанных концентрациях, с контрольной сывороткой крови.

ИНТЕРФЕРИРУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО

Исследуемое вещество	Концентрация исследуемого вещества
Билирубин	20 mg/dL
Гемоглобин	500 mg/dL
Общий белок	12 g/dL
Триглицериды	3 g/dL

ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Исследуемое вещество	Концентрация исследуемого вещества
Бета эстрадиол	6.7 µg/mL
Цисплатин	66.7 µg/mL
Циклофосфамид	330 µg/mL
Докосорубин	6.6 µg/mL
5-Фторурацил	280 µg/mL
Мегестрола ацетат	39.6 µg/mL
Метотрексат	13.2 µg/mL
Митомицин С	17.2 µg/mL
Паклитаксел	3.5 ng/mL
Тамоксифен	5.0 µg/mL
Тестостерон	33.0 µg/mL
Винбластин сульфат	1.3 µg/mL

Другие потенциально интерферирующие состояния

Данное исследование проводилось на системе ARCHITECT i System.

Была проведена оценка теста ARCHITECT CA 15-3 на материале образцов с НАМА и ревматоидным фактором (RF) для последующей оценки специфичности теста. К пяти образцам, положительным на НАМА, и пяти образцам, положительным на RF, добавляли антиген, выявляемый антителами DF3, в концентрации 35 и 250 U/mL. Значения среднего % выхода представлены в таблице ниже.

Клиническое состояние	Кол-во образцов	Средний % выхода
НАМА	10	108
RF	10	103

Сравнение методов

Было проведено исследование в соответствии с рекомендациями документа EP09-A3 CLSI с использованием метода регрессии Passing-Bablok.³³

		Ед- ницы	Ко- во	Козф. корреляции	Пересе- чение	На- клон	Диап. кон- центрации
Alinity i CA 15-3 в сравн. с ARCHITECT CA 15-3	Сыворотка крови	U/mL	123	1.00	0.22	0.94	0.6-756.9

Эффект высокой дозы

Данное исследование проводилось на системе ARCHITECT i System.

Эффект высокой дозы представляет собой явление, при котором образцы с высокой концентрацией могут демонстрировать результаты в пределах динамического диапазона теста. В тесте ARCHITECT CA 15-3 образцы, содержащие приблизительно до 22 000 U/mL антигена, выявляемого антителами DF3, не демонстрировали эффект высокой дозы.

БИБЛИОГРАФИЯ

- Hayes DF, Zurawski VR Jr, Kufe DW. Comparison of Circulating CA 15-3 and Carcinoembryonic Antigen Levels in Patients with Breast Cancer. *J Clin Onc* 1986;4:1542-1550.
- Tobias R, Rothwell C, Wagner J, et al. Development and Evaluation of a Radioimmunoassay for the Detection of a Monoclonal Antibody Defined Breast Tumor Associated Antigen 115D8/DF3. *Clin Chem* 1985;31:986.
- Hilkens J, Buijs F, Hilgers J, et al. Monoclonal Antibodies Against Human Milk-Fat Globule Membranes Detecting Differentiation Antigens of the Mammary Gland and Its Tumors. *Int J Cancer* 1984;34:197-206.
- Hilkens J, Hilgers J, Buijs F, et al. Monoclonal Antibodies Against Human Milkfat Globule Membranes Useful in Carcinoma Research. In: Peeters H, ed. *Protides of the Biological Fluids: Proceedings of the Thirty-first Colloquium*, 1983. Oxford, U.K.: Pergamon Press; 1984:1013-1016.
- Kufe D, Inghirami G, Abe M, et al. Differential Reactivity of a Novel Monoclonal Antibody (DF3) with Human Malignant versus Benign Breast Tumors. *Hybridoma* 1984;3:223-232.
- Taylor-Papadimitriou J, Gendler S. Molecular Aspects of Mucins. *Cancer Rev* 1988;1:1-24.
- Bon GG, Kenemans P, Yedema CA, et al. Clinical Relevance of the Tumor Marker CA 15.3 in the Management of Cancer Patients. In: Crommelin DJA Schellekens H, editors. *From Clone To Clinic*. The Netherlands; Kluwer Academic Publishers, 1990:111-122.
- Colomer R, Ruibal A, Genollá J, et al. Circulating CA 15-3 Levels in the Postsurgical Follow-up of Breast Cancer Patients and in Non-malignant Diseases. *Breast Cancer Res Treat* 1989;13:123-133.
- Colomer R, Ruibal A, Salvador L. Circulating Tumor Marker Levels in Advanced Breast Carcinoma Correlate with the Extent of Metastatic Disease. *Cancer* 1989;54:1674-1681.
- Dnistrian A, Schwartz M, Greenberg E, et al. CA 15-3 and Carcinoembryonic Antigen in the Clinical Evaluation of Breast Cancer. *Clinica Chimica Acta* 1991;200:81-93.
- Glion M, Mione R, Nascimben O, et al. The Tumour Associated Antigen CA 15.3 in Primary Breast Cancer. Evaluation of 667 Cases. *Br J Cancer* 1991;63:809-813.
- Hayes DF, Sekine H, Ohno T, et al. Use of a Murine Monoclonal Antibody for Detection of Circulating Plasma DF3 Antigen Levels in Breast Cancer Patients. *J Clin Invest* 1985;75:1671-1678.
- Hilkens J, Kroezen V, Bonfrer JMG, et al. MAM-6 Antigen, a New Serum Marker for Breast Cancer Monitoring. *Cancer Res* 1986;46:2582-2587.
- Pons-Anicet DMF, Krebs BP, Mira R, et al. Value of CA 15:3 in the Follow-up of Breast Cancer Patients. *Br J Cancer* 1987;55:567-569.
- Safi F, Kohler I, Röttinger E, et al. The Value of the Tumor Marker CA 15-3 in Diagnosing and Monitoring Breast Cancer. *Cancer* 1991;68:574-582.
- Silver HKB, Archibald BL, Ragaz J, et al. Relative Operating Characteristic Analysis and Group Modeling for Tumor Markers: Comparison of CA 15.3, Carcinoembryonic Antigen, and Mucin-like Carcinoma-associated Antigen in Breast Carcinoma. *Cancer Research* 1991;51:1904-1909.
- Tondini C, Hayes DF, Gelman R, et al. Comparison of CA 15-3 and Carcinoembryonic Antigen in Monitoring the Clinical Course of Patients with Metastatic Breast Cancer. *Cancer Research* 1988;48:4107-4112.
- Robertson JFR, Pearson D, Price MR, et al. Assessment of Four Monoclonal Antibodies as Serum Markers in Breast Cancer. *Eur J Cancer* 1990;26 (11/12):1127-1132.
- Geraghty JG, Coveney EC, Sherry F, et al. CA 15-3 in Patients with Locoregional and Metastatic Breast Carcinoma. *Cancer*. 1992;70:2831-2834.
- Colomer R, Ruibal A, Genollá J, et al. Circulating CA 15-3 Antigen Levels in Non-mammary Malignancies. *Br J Cancer* 1989;59:283-286.

21. US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, 29 CFR Part 1910.1030, Bloodborne pathogens.
22. US Department of Health and Human Services, *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. 5th ed. Washington, DC: US Government Printing Office; December 2009.
23. World Health Organization. *Laboratory Biosafety Manual*. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2004.
24. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline—Fourth Edition*. CLSI Document M29-A4. Wayne, PA: CLSI; 2014.
25. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Statistical Quality Control for Quantitative Measurement Procedures: Principles and Definitions; Approved Guideline—Third Edition*. CLSI Document C24-A3. Wayne, PA: CLSI; 2008.
26. Westgard JO. *Basic QC Practices*. 3rd ed. Madison, WI: Westgard Quality Corporation; 2010.
27. Kinders RJ, Hass GM. Interference in Immunoassays by Human Anti-Mouse Antibodies. *Eur J Cancer* 1990;26:647-648.
28. Schroll RW, Foon KA, Beatty SM, et al. Human anti-murine immunoglobulin responses in patients receiving monoclonal antibody therapy. *Cancer Res* 1985;45(2):879-885.
29. Boscatto LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988;34(1):27-33.
30. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline—Second Edition*. CLSI Document EP05-A2. Wayne, PA: CLSI; 2004.
31. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline—Second Edition*. CLSI Document EP17-A2. Wayne, PA: CLSI; 2012.
32. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline*. CLSI Document EP06-A. Wayne, PA: CLSI; 2003.
33. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline—Third Edition*. CLSI Document EP09-A3. Wayne, PA: CLSI; 2013.

Формат чисел:

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

Используемые символы

Символы ISO 15223

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

Другие символы

	Конъюгат
	Содержит азид натрия. При контакте с кислотами образуется высокотоксичный газ.
	Дистрибьютор в США
	Информация только для США
	Переворачивать (кол-во) раз
	Микрочастицы
	Произведено для Abbott
	Продукт США
	Для использования только медицинским работником (применимо только к классификации США)

Alinity и ARCHITECT являются торговыми марками компании Abbott Laboratories в различных юрисдикциях. Все другие торговые марки являются собственностью соответствующих владельцев.



Abbott GmbH & Co. KG
Max-Planck-Ring 2
65205 Wiesbaden
Germany
+49-6122-580



PRODUCED FOR ABBOTT BY

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

DISTRIBUTED IN THE USA BY

Abbott Laboratories
Abbott Park, IL 60064 USA

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

Редакция: август 2018 г.

©2016, 2018 Abbott Laboratories

Авторизованный представитель изготовителя на территории России и других стран СНГ:

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



ПРИЛОЖЕНИЕ

к инструкции по применению Набор реагентов для количественного определения онкомаркера СА 15-3 иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови человека на иммунохимических анализаторах Alinity i "CA 15-3 Реагенты (Alinity i CA 15-3 Reagent Kit)" для России

ТРАНСПОРТИРОВКА

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

ГАРАНТИЙНЫЕ ОБЯЗАТЕЛЬСТВА

Производитель гарантирует, что при правильном хранении и обращении изделие остается стабильным до истечения срока годности. Максимальный срок годности медицинского изделия не более 12 месяцев с даты производства. Изделие, хранившееся с нарушением регламентированного производителем режима, применению не подлежит.

ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБСЛУЖИВАНИЕ

Не требуется.

ТЕКУЩИЙ РЕМОНТ

Не требуется.

ДАННЫЕ ДЛЯ УТИЛИЗАЦИИ И УНИЧТОЖЕНИЯ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ

Медицинское изделие утилизируют и уничтожают в соответствии с правилами обращения с медицинскими отходами, регламентирующимися СанПин 2.1.7.2790-10 от 12.12.2010 «Санитарно-эпидемиологические требования к обращению с медицинскими отходами».

Необходимо следовать национальным стандартам при передаче и утилизации изделия, его компонентов и упаковки.

НАЦИОНАЛЬНЫЕ СТАНДАРТЫ И НОРМАТИВНАЯ ДОКУМЕНТАЦИЯ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ К НИ:

ГОСТ Р 51352-2013, ГОСТ Р ЕН 13612-2010, ГОСТ Р ИСО 23640-2015, ГОСТ Р ИСО 18113-1-2015, ГОСТ Р ИСО 18113-2-2015, ГОСТ Р ИСО 15223-1-2014, Постановление Правительства РФ от 27 декабря 2012г. №1416 «Об утверждении правил государственной регистрации медицинских изделий», Приказ Минздрава России от 06.06.2012г. № 4н, Приказ Минздрава России от 09.01.2014г. № 2н, Приказом Министерства Здравоохранения РФ № 11н от 19 января 2017 г.

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ ПОТРЕБИТЕЛЬ

Медицинское изделие CA 15-3 Реагенты (Alinity i CA 15-3 Reagent Kit) предназначено для использования в различных клинико-лабораторных условиях, включая, без ограничения, больницы и лаборатории, персонал которых прошел обучение по использованию анализатора Alinity i.

ИНФОРМАЦИЯ О НАЛИЧИИ В МЕДИЦИНСКОМ ИЗДЕЛИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Не содержит

СТЕРИЛЬНОСТЬ

Поставляется в нестерильном виде. Стерилизация перед применением не требуется.

ИНФОРМАЦИЯ О ВОЗМОЖНОСТИ ПОВТОРНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Не подлежит повторному применению.

МАТЕРИАЛЫ ЖИВОТНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Материалы животного происхождения проверены и риски применения МИ указаны в Паспорте безопасности. Паспорта

безопасности можно найти на сайте www.abbott diagnostics.com или обратиться к местному представителю.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Тест с использованием CA 15-3 Реагенты (Alinity i CA 15-3 Reagent Kit) является хемилюминесцентным иммуноанализом на микрочастицах (CMIA) для количественного определения антигена, выявляемого антителами DF3, в сыворотке и плазме крови человека на анализаторе Alinity i.

Тест с использованием CA 15-3 Реагенты (Alinity i CA 15-3 Reagent Kit) применяется в качестве вспомогательного средства при лечении больных раком молочной железы стадий II и III. Серийное тестирование пациентов на значения концентраций CA 15-3 должно проводиться совместно с другими клиническими методами мониторинга рака молочной железы.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Не применимо.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ

Хранение медицинского изделия при температуре от 2°C до 8°C должно осуществляться в холодильных камерах или в холодильниках, обеспечивающих регламентированный температурный режим с ежедневной регистрацией температуры.



Abbott

Abbott GmbH & Co. KG
Postfach-Ring
65205 Wiesbaden



13-Jul-2020



Öffentliche Beglaubigung

Es wird öffentlich beglaubigt, dass Herr
Zaman Khan Abbott GmbH & Co. KG
Max-Planck-Ring 2 65205 Wiesbaden
die vor - ~~un~~ - stehende/r Unterschriften vor
dem unterzeichneten Ortsgerichtsvorsteher ei
genhändig vollzogen hat/haben.
Wiesbaden, den 15.07.2020
Typ. Nr. 870/20
Geb. nach GebO
6 € bezahlt Ortsgerichtsvorsteher



Эбботт ГмбХ & Ко. КГ
Макс-Планк-Ринг 2,
65205 Висбаден
п/я 1303, 65011 Висбаден

Тел: + 49 61 22 58 0
Факс: + 49 61 22 58 1244

Подпись: /подписано/

Дата: 13 июля 2020 г.

Заман Кхан (Zaman Khan)
Заместитель директора
по нормативно-правовому регулированию
Регион ЕБВА и Пакистан
Эбботт ГмбХ & Ко. КГ

Эбботт ГмбХ & Ко. КГ
Макс-Планк-Ринг 2
65205 Висбаден-Делькенхайм
Германия

*/Печать: Эбботт
Эбботт ГмбХ & Ко. КГ
Макс-Планк-Ринг 2
65205 Висбаден/*

Юридический адрес: Висбаден
Районный суд Висбадена HRA 4888
Несущий персональную ответственность компаньон:
Эбботт Менеджмент ГмбХ
Юридический адрес: Висбаден
Районный суд Висбадена HRB12889

Управляющий:
Кристиан Грапоу (Kristian Grapow)
Грег Альберг (Greg Ahlberg)
Председатель наблюдательного совета:
Хайме А. Контрерас (Jaime A. Cintreras)

Официальное засвидетельствование

Настоящим официально удостоверяется, что г-н Заман Хан
Эбботт ГмбХ & Ко. КГ Макс-Планк-Ринг 2, 65205 Висбаден,
собственноручно поставил вышестоящую подпись в присутствии
подписавшегося председателя местного суда.

Висбаден, 15.07.2020 г.

№ в реестре 870/20

Пошлина в соответствии с Положением о сборах в размере 6 евро
оплачена

/подписано/

Председатель местного суда

*/Печать: Местный суд г. Висбаден XI * 2/*

13 июля 2020 г. /подписано/

Заман Кхан (Zaman Khan)

Текст в документе «Эксплуатационная документация» на английском и русском языках
полностью совпадает.

Перевод с английского языка на русский язык выполнен переводчиком Шатневым Ильей
Алексеевичем



Российская Федерация. Город Москва.

Двадцать второго июля две тысячи двадцатого года.

Я, **Боронина Евгения Владимировна**, временно исполняющая обязанности нотариуса г. Москвы **Бахтадзе Эльмиры Юрьевны**, свидетельствую подлинность подписи переводчика **Шатнева Ильи Алексеевича**.

Подпись сделана в моём присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: №77/52-н/77-2020 -2-1678

Взыскано по тарифу **100 руб.**

Уплачено за оказание услуг правового и технического характера: --

Е.В. Боронина

Подпись

Печать

Всего прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью.....11.....лист.....18
ВРИО Нотариуса.....)

Подпись

Печать

Российская Федерация. Город Москва

Двадцать второго июля две тысячи двадцатого года.

Я, **Боронина Евгения Владимировна**, временно исполняющая обязанности нотариуса г. Москвы **Бахтадзе Эльмиры Юрьевны**, свидетельствую верность копии с представленного мне документа.

Зарегистрировано в реестре: №77/52-н/77-2020-2-1678

Взыскано по тарифу: **220 р.**

Уплачено за оказание услуг правового и технического характера: --

Е.В. Боронина



Всего прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью.....21.....лист.....
ВРИО Нотариуса.....)

