



Abbott

20
КОПИЯ

Abbott Laboratories
Diagnostics Division
100 Abbott Park Road
Abbott Park, IL 60064

I, Jacek Gorzowski, Associate Director, Regulatory Affairs, Abbott Laboratories Diagnostics Division, 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064 USA, hereby certify that the attached document that keep the number of pages indicated below is the Instruction for use for the medical device. This document is in a full compliance with actual manuals of manufacturer.

Я, Яцек Горзовски, помощник директора отдела нормативно правового регулирования, Эбботт Лэбораториз, Диагностические Подразделение, 100 Эбботт Парк Роуд, Эбботт Парк, Иллинойс, 60064, США (Jacek Gorzowski, Associate Director, Regulatory Affairs, Abbott Laboratories Diagnostics Division, 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064 USA), настоящим удостоверяю, что прилагаемый документ в нижеприведенном объеме страниц, является инструкцией по применению. Этот документ полностью соответствуют фактической документации производителя.

Документ (document)	Наименование медицинского изделия (Name of the medical device)	Кол-во страниц (number of pages)
Инструкция по применению на медицинское изделие (Instruction for Use for medical device)	Набор реагентов для количественного определения такролимуса иммунохемилюминесцентным методом в цельной крови человека на иммунохимических анализаторах Alinity i "Такролимус Реагенты (Alinity i Tacrolimus Reagent Kit)"	11

По тексту инструкции встречаются варианты наименования медицинского изделия, приведенные в таблице ниже, которые считаются справедливыми и равнозначными (Instruction for Use includes following variants of medical device's names that are considered authentic and equivalent):

Наименование на английском языке (Medical device name in English)	Наименование медицинского изделия на русском языке (Medical device name in Russian)	Сокращенное наименование медицинского изделия (Medical device short name)
Alinity i Tacrolimus Reagent Kit	Набор реагентов для количественного определения такролимуса иммунохемилюминесцентным методом в цельной крови человека	Такролимус Реагенты (Alinity i Tacrolimus Reagent Kit)



Abbott Laboratories
Diagnostics Division
100 Abbott Park Road
Abbott Park, IL 60064

	на анализаторах Alinity i "Такролимус Реагенты (Alinity i Tacrolimus Reagent Kit)"	
--	---	--

Signed:

Date: 25 June 2021

Jacek Gorzowski
Abbott Laboratories
Diagnostics Division
Associate Director, Regulatory Affairs

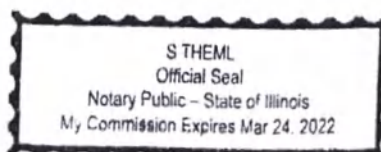
State of Illinois, County of Lake
United States of America

Signed before me on June 25, 2021 (Date)

By, Jacek Gorzowski, Associate Director, Regulatory Affairs, Abbott Laboratories Diagnostics Division.

(Seal)

(Signature of Notary Public)



Alinity i

Такролимус Реагенты (Alinity i Tacrolimus Reagent Kit)

RU
Tacrolimus
09P42
G85352R03
B9P42R

См. выделенные изменения. Редакция: август 2019 г.

REF 09P4220

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

■ НАИМЕНОВАНИЕ (сокращенное)

Такролимус Реагенты (Alinity i Tacrolimus Reagent Kit)

■ НАЗНАЧЕНИЕ

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

■ КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ТЕСТА

Такролимус является иммунодепрессивным препаратом, открытым в 1984 году компанией Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd. Препарат продемонстрировал свою эффективность при лечении реакции отторжения органов после проведения трансплантации. Были опубликованы результаты испытаний с пересадкой печени³ и почки^{4, 5}. На данный момент клинические исследования по различным показаниям продолжаются. Такролимус связывается с семейством белков, именуемым белками, связывающими FK506 (такролимус) (FKBP - FK-связывающий белок).^{6, 7} Образование более крупного пентамерного комплекса, состоящего из FKBP, такролимуса, калмодулина и кальциневринов A и B, ведет к ингибированию фосфатазной активности кальциневрина.⁸ Действие факторов транскрипции, требующих дефосфорилирования для транспортировки к ядру клетки, таким образом ингибируется и провоцирует блокировку пролиферации и функционирования T-клеток.

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

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

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

■ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ПРОЦЕДУРЫ

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

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

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

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

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

■ РЕАГЕНТЫ

Содержимое набора

Такролимус Реагенты (Alinity i Tacrolimus Reagent Kit) 09P42

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

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

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

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

Предупреждения и меры предосторожности

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

Меры предосторожности

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

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



ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ	Содержит метилизотиазолон и азид натрия.
H317	Может вызывать аллергическую кожную реакцию.
EUN032	При контакте с кислотами образуется высокотоксичный газ.

Предотвращение

P261	Избегать вдыхания тумана/паров/аэрозолей.
P272	Не выносить загрязненную одежду с рабочего места.
P280	Пользоваться защитными перчатками/защитной одеждой/средствами защиты глаз.

Реагирование

P302+P352	ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ: Промыть большим количеством воды.
P333+P313	При раздражении кожи или появлении сыпи: Обратиться к врачу.
P362+P364	Снять загрязненную одежду и выстирать ее перед использованием.

Утилизация

P501	Утилизируйте содержимое/контейнер как эпидемиологически опасные отходы в соответствии с локальными санитарно-эпидемиологическими требованиями.
------	--

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



ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ	Содержит метилизотиазолон.
H317	Может вызывать аллергическую кожную реакцию.

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

Следующие предупреждения и меры предосторожности относятся к: **ASSAY DILUENT**



ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ	Содержит морфолиноэтансульфоновую кислоту* и метилизотиазолон.
H317	Может вызывать аллергическую кожную реакцию.
H316*	Вызывает легкое раздражение кожи.

Предотвращение

P261	Избегать вдыхания тумана/паров/аэрозолей.
P272	Не выносить загрязненную одежду с рабочего места.
P280	Пользоваться защитными перчатками/защитной одеждой/средствами защиты глаз.

Реагирование

P302+P352	ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ: Промыть большим количеством воды.
P333+P313	При раздражении кожи или появлении сыпи: Обратиться к врачу.
P362+P364	Снять загрязненную одежду и выстирать ее перед использованием.

Утилизация

P501	Утилизируйте содержимое/контейнер как эпидемиологически опасные отходы в соответствии с локальными санитарно-эпидемиологическими требованиями.
------	--

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

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

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 8.

Обращение с реагентами

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

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 30 дней в системе		
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 Tacrolimus перед проведением теста на анализаторе Alinity i.

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

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

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

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

Альтернативные единицы измерения результата

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

Формула пересчета:

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

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

■ СБОР ОБРАЗЦА И ПОДГОТОВКА К АНАЛИЗУ

Типы образцов

Для использования в тесте верифицированы следующие типы образцов:

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

Тип образца	Пробирки для сбора образцов
Цельная кровь	EDTA

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

Состояние образцов

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

Подготовка к анализу

- Следуйте инструкциям изготовителя пробирок для сбора образцов.

Подготовьте замороженные образцы следующим образом:

- Перед перемешиванием замороженные образцы необходимо полностью разморозить.
- Тщательно перемешайте размороженные образцы на вортексе на низкой скорости или 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.

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

Хранение образцов

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

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

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

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

Избегайте многократных циклов заморозки/разморозки.

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

Транспортировка образцов

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

ПРОЦЕДУРА

Предоставляемые материалы

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

Необходимые, но не предоставляемые материалы

- Alinity i Tacrolimus файл теста
- 09P4240 Такролимус Цельная кровь Реагент осаждающий (Alinity i Tacrolimus Whole Blood Precipitation Reagent)
- 1P06 Пробирки предварительной обработки трансплантата Transplant Pretreatment Tubes
- 09P4201 Такролимус Калибраторы (Alinity i Tacrolimus Calibrators)
- Коммерческие контроли, содержащие такролимус
- Вортекс
- Лабораторная микроцентрифуга
- Полипропиленовые центрифужные пробирки, совместимые с лабораторной микроцентрифугой
- Раствор пре-триггера (Alinity Pre-Trigger Solution)
- Раствор триггера (Alinity Trigger Solution)
- Концентрированный промывающий буфер (Alinity i-series Concentrated Wash Buffer)
- Прецизионные микропипетки
- Наконечники для пипеток
- Прецизионный дозатор или его эквивалент

- Наконечники Combitips или их эквивалент для использования с прецизионным дозатором

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

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

Процедура ручной предварительной обработки

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

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

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

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

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

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

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

Процедура ручной предварительной обработки

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Примечание: Поместите пробирку предварительной обработки трансплантата Transplant Pretreatment Tube в штатив так, чтобы она касалась дна штатива.

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

Процедура анализа

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

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

Процедуры разведения образцов

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

Процедура ручного разведения

Рекомендуемое разведение: 1:2

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

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

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

Если оператор не ввел фактор разведения, необходимо умножить результат на соответствующий фактор разведения до сообщения результата. Если концентрация разведенного образца меньше 3.0 ng/mL (3.7 pmol/L), не сообщайте этот результат. Повторите тест, используя правильное разведение. Подробную информацию о заказе разведений см. в Руководстве по эксплуатации Alinity ci-series, Раздел 5.

Калибровка

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

Для оценки калибровки теста необходимо протестировать все контроли.

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

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

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

Процедуры контроля качества

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

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

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

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

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

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

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

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

Рекомендации по процедуре контроля качества

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

Подтверждение заявленных характеристик теста

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

РЕЗУЛЬТАТЫ

Расчет

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

Флаги

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

Интервал измерения

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

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

ОГРАНИЧЕНИЯ ПРОЦЕДУРЫ

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

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

ОЖИДАЕМЫЕ ЗНАЧЕНИЯ

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

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

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

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

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ РАБОЧИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

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

Воспроизводимость

Воспроизводимость внутри лаборатории

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

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

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

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

Точность открытия

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

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

Средний выход = 99.4%

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

Нижние границы измерения

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

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

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

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

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

Линейность

Было проведено исследование в соответствии с рекомендациями документа CLSI EP06-A.³⁴ Линейность данного теста сохраняется в интервале измерения 2.0 - 30.0 ng/mL (2.5 - 37.3 nmol/L).

Специфичность[†]

Данное исследование проводилось на системе ARCHITECT i System.

Было проведено исследование теста ARCHITECT Tacrolimus в соответствии с рекомендациями документа CLSI EP07-A2.³⁵ К аликвотам образцов цельной крови добавили такролимус с целью получить концентрации в диапазоне 5 - 22 ng/mL. К этим образцам добавили растворы кросс-реактивных веществ. Данные исследования приведены в таблице ниже. В образцах цельной крови человека, исследованных в тесте ARCHITECT Tacrolimus, были выявлены метаболиты такролимуса. Физиологические концентрации метаболитов такролимуса в цельной крови и их клиническая значимость установлены не были.

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

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

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

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

[†] Не испытано в России.

Интерференция

Данные исследования проводились на анализаторе ARCHITECT i System.

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

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

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

[†] Не испытано в России

Потенциально интерферирующие эндогенные вещества

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

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

Потенциально интерферирующие клинические состояния

Была проведена оценка теста ARCHITECT Tacrolimus на материале образцов с НАМА и ревматоидным фактором (RF) для последующей оценки клинической специфичности. Такролимус в двух концентрациях добавили к 5 образцам, положительным на НАМА, и к 5 образцам, положительным на RF, после чего

оценивали выход такролимуса в %. Концентрации образцов находились в диапазоне 7.1 - 20.0 ng/mL. Значения среднего процента выхода представлены в таблице ниже.

Клиническое состояние	Кол-во образцов	Средний % выхода
НАМА [†]	10	97
RF	10	99

[†] Не испытано в России

Сравнение методов

Alinity i Tacrolimus в сравн. с ARCHITECT Tacrolimus

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

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

ARCHITECT Tacrolimus в сравн. с ЖХ/МС/МС

Данное исследование проводилось на системе ARCHITECT i System.

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

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

БИБЛИОГРАФИЯ

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

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

Формат чисел:

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

Используемые символы

Символы ISO 15223	
	См. инструкцию по применению
	Изготовитель
	Достаточно для
	Температурный диапазон
	Использовать до/Срок годности
	Авторизованный представитель в Европейском Сообществе
	Медицинское изделие для диагностики In Vitro
	Номер серии

Символы ISO 15223	
	Каталожный номер
	Серийный номер
Другие символы	
	Дилуэнт твста
	Конъюгат
	Содержит азид натрия. При контакте с кислотами образуется высокотоксичный газ.
	Информация только для США
	Картридж был перевернут
	Микрочастицы
	Произведено для Abbott
	Страна происхождения: 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 Laboratories
Diagnostics Division
Abbott Park, IL 60064
USA

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

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

Редакция: август 2019 г.
©2018, 2019 Abbott Laboratories

Авторизованный представитель изготовителя на территории России и других стран СНГ:
ООО "Эбботт Лэбораториз", 125171, Россия, г. Москва, Ленинградское шоссе, 16А, строение 1,
Тел: +7 (495) 258 42 80; факс: +7 (495) 258 42 81

ПРИЛОЖЕНИЕ

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

УСЛОВИЯ ТРАНСПОРТИРОВКИ И ХРАНЕНИЯ

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

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

СРОК ГОДНОСТИ

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

ГАРАНТИЙНЫЕ ОБЯЗАТЕЛЬСТВА

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

ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБСЛУЖИВАНИЕ

Не требуется.

ТЕКУЩИЙ РЕМОНТ

Не требуется.

ДАННЫЕ ДЛЯ УТИЛИЗАЦИИ И УНИЧТОЖЕНИЯ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ

Медицинское изделие утилизируют и уничтожают как эпидемиологически опасные отходы в соответствии с санитарно-эпидемиологическими требованиями локального, регионального и национального законодательства.

Необходимо также следовать локальным (требованиям) при утилизации упаковки медицинского изделия.

НАЦИОНАЛЬНЫЕ СТАНДАРТЫ И НОРМАТИВНАЯ ДОКУМЕНТАЦИЯ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ К МИ

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

ИНФОРМАЦИЯ О ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПОТРЕБИТЕЛЯХ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ

Медицинское изделие Такролимус Реагенты (Alinity i Tacrolimus Reagent Kit) предназначено для использования в различных 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.abbottiagnostics.com или обратитесь к местному представителю.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Тест с использованием Такролимус Реагенты (Alinity i Tacrolimus Reagent Kit) является хемилюминесцентным иммуноанализом на микрочастицах (CMIA) для количественного определения такролимуса в цельной крови человека на анализаторе Alinity i.

Тест с использованием Такролимус Реагенты (Alinity i Tacrolimus Reagent Kit) применяется в качестве вспомогательного средства при лечении пациентов, перенесших пересадку печени или почки, которым назначена терапия такролимусом.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Не применимо.

Abbott

[Handwritten signature]

Эбботт Лэбораториз
Диагностическое
подразделение
100 Эбботт Парк Роуд
Эбботт Парк, Иллинойс 60064

Подписано: /подписано/

Дата: 25 июня 2019 г.

Яцек Горзовски (Jacek Gorzowski)
Эбботт Лэбораториз
Диагностическое подразделение
Заместитель директора
по нормативно-правовому регулированию

Штат Иллинойс, округ Лейк
Соединенные Штаты Америки

Документ подписан в моем присутствии 25 июня 2021 г. (Дата)
Яцеком Горзовски (Jacek Gorzowski), руководителем отдела нормативно-
правового регулирования, Эбботт Лэбораториз, Диагностическое
подразделение
<подписано> (Подпись нотариуса)

(Печать)
С. ТЕМЛ (S THEMEL)
ОФИЦИАЛЬНАЯ ПЕЧАТЬ
НОТАРИУС, ШТАТ ИЛЛИНОЙС
Срок моих полномочий истекает 24 марта 2022 г.

Текст в документе «Инструкция по применению» на английском и русском
языках полностью совпадает.

Перевод данного текста выполнен переводчиком Алексеевым Алексеем Александровичем.

ПОДПИСЬ

Российская Федерация

Город Москва.

Девятого июля две тысячи двадцать первого года.

Я, Прокошенкова Елена Евгеньевна, нотариус города Москвы, свидетельствую подлинность подписи переводчика Алексеева Алексея Александровича.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 21/86-н/77-2021- 35-129

Уплачено за совершение нотариального действия: 400 руб. 00 коп.

ПОДПИСЬ

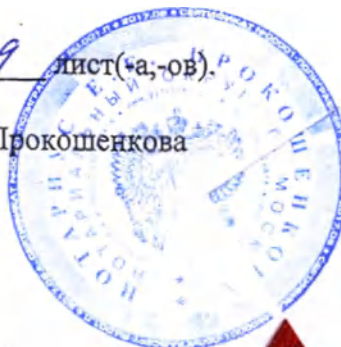
Е.Е. Прокошенкова

Гербовая печать
нотариуса г.
Москвы
Прокошенковой Е.Е.

Прошнуровано, пронумеровано и скреплено печатью 9 лист(а,ов).

ПОДПИСЬ

Е.Е. Прокошенкова



Российская Федерация
Город Москва

Девятого июля две тысячи двадцать первого года
Я, Прокошенкова Елена Евгеньевна, нотариус города Москвы,
свидетельствую верность копии с представленного мне документа.

Зарегистрировано в реестре: № 21/86-н/77-2021- 35-131
Уплачено за совершение нотариального действия: 960 руб. 00 коп.

Е.Е. Прокошенкова

Всего прошито, пронумеровано, скреплено
печатью 15 лист(а) (ов)

Нотариус

Е.Е. Прокошенкова

«СОГЛАСОВАНО»

Директор регуляторного отдела
Диагностического подразделения
Общества с ограниченной
ответственностью «Эбботт Лэбораториз»
в России и странах СНГ



Т.А.Лабинская

«12» июля 2021 г.

М.П.

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор клинических исследований и
дополнительных сервисов Дирекции
ООО «Независимая лаборатория ИНВИТРО»



Я.Э. Новикова

2021 г.

М.П.

Инструкция по применению на медицинское изделие

**Набор реагентов для количественного определения такролимуса
иммунохемилюминесцентным методом в цельной крови человека на
иммунохимических анализаторах Alinity i «Такролимус Реагенты (Alinity i
Tacrolimus Reagent Kit)», производства Эбботт Лэбораториз, Диагностическое
подразделение, Abbott Laboratories Diagnostics Division, 100 Abbott Park Road,
Abbott Park, Illinois 60064, USA (США)**



Abbott

КОПИЯ

Abbott Laboratories
Diagnostics Division
100 Abbott Park Road
Abbott Park, IL 60064

I, Jacek Gorzowski, Associate Director, Regulatory Affairs, Abbott Laboratories Diagnostics Division, 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064 USA, hereby certify that the attached document that keep the number of pages indicated below is the Instruction for use for the medical device. This document is in a full compliance with actual manuals of manufacturer.

Я, Яцек Горзовски, помощник директора отдела нормативно правового регулирования, Эбботт Лэбораториз, Диагностические Подразделение, 100 Эбботт Парк Роуд, Эбботт Парк, Иллинойс, 60064, США (Jacek Gorzowski, Associate Director, Regulatory Affairs, Abbott Laboratories Diagnostics Division, 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064 USA), настоящим удостоверяю, что прилагаемый документ в нижеприведенном объеме страниц, является инструкцией по применению. Этот документ полностью соответствуют фактической документации производителя.

Документ (document)	Наименование медицинского изделия (Name of the medical device)	Кол-во страниц (number of pages)
Инструкция по применению на медицинское изделие (Instruction for Use for medical device)	Набор реагентов для количественного определения такролимуса иммунохемилюминесцентным методом в цельной крови человека на иммунохимических анализаторах Alinity i "Такролимус Реагенты (Alinity i Tacrolimus Reagent Kit)"	11

По тексту инструкции, встречаются варианты наименования медицинского изделия, приведенные в таблице ниже, которые считаются справедливыми и равнозначными (Instruction for Use includes following variants of medical device's names that are considered authentic and equivalent):

Наименование на английском языке (Medical device name in English)	Наименование медицинского изделия на русском языке (Medical device name in Russian)	Сокращенное наименование медицинского изделия (Medical device short name)
Alinity i Tacrolimus Reagent Kit	Набор реагентов для количественного определения такролимуса иммунохемилюминесцентным методом в цельной крови человека	Такролимус Реагенты (Alinity i Tacrolimus Reagent Kit)



Abbott

Abbott Laboratories
Diagnostics Division
100 Abbott Park Road
Abbott Park, IL 60064

	на иммунохимических анализаторах Alinity i "Такролимус Реагенты (Alinity i Tacrolimus Reagent Kit)"	
--	--	--

Signed:

Date: 25 June 2021

Jacek Gorzowski
Abbott Laboratories
Diagnostics Division
Associate Director, Regulatory Affairs

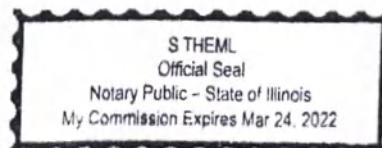
State of Illinois, County of Lake
United States of America

Signed before me on June 25, 2021 (Date)

By, Jacek Gorzowski, Associate Director, Regulatory Affairs, Abbott Laboratories Diagnostics Division.

(Seal)

(Signature of Notary Public)



Alinity i

Такролимус Реагенты (Alinity i Tacrolimus Reagent Kit)

RU

Tacrolimus
09P42
G85352R03
B9P42R

См. выделенные изменения. Редакция: август 2019 г.

REF 09P4220

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

■ НАИМЕНОВАНИЕ (сокращенное)

Такролимус Реагенты (Alinity i Tacrolimus Reagent Kit)

■ НАЗНАЧЕНИЕ

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

■ КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ТЕСТА

Такролимус является иммунодепрессивным препаратом, открытым в 1984 году компанией Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd. Препарат продемонстрировал свою эффективность при лечении реакции отторжения органов после проведения трансплантации. Были опубликованы результаты испытаний с пересадкой печени³ и почки^{4, 5}. На данный момент клинические исследования по различным показаниям продолжаются. Такролимус связывается с семейством белков, именуемым белками, связывающими FK506 (такролимус) (FKBP - FK-связывающий белок).^{6, 7} Образование более крупного пентамерного комплекса, состоящего из FKBP, такролимуса, калмодулина и кальциневринов А и В, ведет к ингибированию фосфатазной активности кальциневрина.⁸ Действие факторов транскрипции, требующих дефосфорилирования для транспортировки к ядру клетки, таким образом ингибируется и провоцирует блокировку пролиферации и функционирования Т-клеток.

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

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

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

■ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ПРОЦЕДУРЫ

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

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

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

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

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

■ РЕАГЕНТЫ

Содержимое набора

Такролимус Реагенты (Alinity i Tacrolimus Reagent Kit) 09P42

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

REF	09P4220
Количество тестов в картридже	100
Количество картриджей в наборе	2
Количество тестов в наборе	200
MICROPARTICLES	6.6 mL
CONJUGATE	7.8 mL
ASSAY DILUENT	9.4 mL
MICROPARTICLES	Микрочастицы, сенсibilизированные антителами к такролимусу (мышинными, моноклональными), в EDTA-буфере с протеиновым (бычьим) стабилизатором. Минимальная концентрация: 0.09% твердого вещества. Консерванты: Азид натрия и ProClin 950.

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

Предупреждения и меры предосторожности

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

Меры предосторожности

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

Следующие предупреждения и меры предосторожности относятся к: MICROPARTICLES	
ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ	Содержит метилизотиазолон и азид натрия.
H317	Может вызывать аллергическую кожную реакцию.
EUN032	При контакте с кислотами образуется высокотоксичный газ.
Предотвращение	
P261	Избегать вдыхания тумана/паров/аэрозолей.
P272	Не выносить загрязненную одежду с рабочего места.
P280	Пользоваться защитными перчатками/защитной одеждой/средствами защиты глаз.
Реагирование	
R302+P352	ПРИ ПОПАДАНИИ НА КОЖУ: Промыть большим количеством воды.
R333+P313	При раздражении кожи или появлении сыпи: Обратиться к врачу.
R362+P364	Снять загрязненную одежду и выстирать ее перед использованием.
Утилизация	
P501	Утилизируйте содержимое/контейнер как эпидемиологически опасные отходы в соответствии с локальными санитарно-эпидемиологическими требованиями.

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

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

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

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

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

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 8.

Обращение с реагентами

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

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 30 дней в системе		
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 Tacrolimus перед проведением теста на анализаторе Alinity i.

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

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

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

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

Альтернативные единицы измерения результата

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

Формула пересчета:

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

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

■ СБОР ОБРАЗЦА И ПОДГОТОВКА К АНАЛИЗУ

Типы образцов

Для использования в тесте верифицированы следующие типы образцов:

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

Тип образца	Пробирки для сбора образцов
Цельная кровь	EDTA

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

Состояние образцов

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

Подготовка к анализу

- Следуйте инструкциям изготовителя пробирок для сбора образцов.

Подготовьте замороженные образцы следующим образом:

- Перед перемешиванием замороженные образцы необходимо полностью разморозить.
- Тщательно перемешайте размороженные образцы на вортексе на низкой скорости или 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.

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

Хранение образцов

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

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

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

Чтобы гарантировать согласованные результаты теста, оттаявшие образцы необходимо тщательно перемешать. Избегайте многократных циклов заморозки/разморозки. После окончания тестирования утилизируйте все оставшиеся предварительно обработанные образцы. Тест Alinity i Tacrolimus нельзя заказывать повторно. Для выполнения повторного исследования требуется повторно выполнить процедуру ручной предварительной обработки, описанную в разделе ПРОЦЕДУРА данной инструкции по применению.

Транспортировка образцов

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

ПРОЦЕДУРА

Предоставляемые материалы

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

Необходимые, но не предоставляемые материалы

- Alinity i Tacrolimus файл теста
- 09P4240 Такролимус Цельная кровь Реагент осаждающий (Alinity i Tacrolimus Whole Blood Precipitation Reagent)
- 1P06 Пробирки предварительной обработки трансплантата Transplant Pretreatment Tubes
- 09P4201 Такролимус Калибраторы (Alinity i Tacrolimus Calibrators)
- Коммерческие контроли, содержащие такролимус
- Вортекс
- Лабораторная микроцентрифуга
- Полипропиленовые центрифужные пробирки, совместимые с лабораторной микроцентрифугой
- Раствор пре-триггера (Alinity Pre-Trigger Solution)
- Раствор триггера (Alinity Trigger Solution)
- Концентрированный промывающий буфер (Alinity i-series Concentrated Wash Buffer)
- Прецизионные микропипетки
- Наконечники для пипеток
- Прецизионный дозатор или его эквивалент

- Наконечники Combitips или их эквивалент для использования с прецизионным дозатором

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

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

Процедура ручной предварительной обработки

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

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

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

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

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

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

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

Процедура ручной предварительной обработки

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Примечание: Поместите пробирку предварительной обработки трансплантата Transplant Pretreatment Tube в штатив так, чтобы она касалась дна штатива.

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

Процедура анализа

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

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

Процедуры разведения образцов

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

Процедура ручного разведения

Рекомендуемое разведение: 1:2

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

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

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

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

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

Калибровка

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

Для оценки калибровки теста необходимо протестировать все контроли.

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

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

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

Процедуры контроля качества

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

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

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

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

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

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

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

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

Рекомендации по процедуре контроля качества

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

Подтверждение заявленных характеристик теста

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

РЕЗУЛЬТАТЫ

Расчет

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

Флаги

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

Интервал измерения

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

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

ОГРАНИЧЕНИЯ ПРОЦЕДУРЫ

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

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

ОЖИДАЕМЫЕ ЗНАЧЕНИЯ

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

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

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

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

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ РАБОЧИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

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

Воспроизводимость

Воспроизводимость внутри лаборатории

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

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

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

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

Точность открытия

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

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

Средний выход = 99.4%

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

Нижние границы измерения

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

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

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

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

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

Линейность

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

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

Специфичность[†]

Данное исследование проводилось на системе ARCHITECT i System.

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

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

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

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

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

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

[†] Не испытано в России.

Интерференция

Данные исследования проводились на анализаторе ARCHITECT i System.

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

Потенциально interfering фармацевтические вещества†
К образцам цельной крови с концентрациями такролимуса в диапазоне 4,9 - 19,8 ng/mL были добавлены следующие потенциально interfering фармацевтические вещества. Наблюдаемый во время исследования средний выход был в диапазоне 95 - 104%.

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

† Не испытано в России

Потенциально interfering эндогенные вещества

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

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

Потенциально interfering клинические состояния

Была проведена оценка теста ARCHITECT Tacrolimus на материале образцов с НАМА и ревматоидным фактором (RF) для последующей оценки клинической специфичности. Такролимус в двух концентрациях добавили к 5 образцам, положительным на НАМА, и к 5 образцам, положительным на RF, после чего

оценивали выход такролимуса в %. Концентрации образцов находились в диапазоне 7,1 - 20,0 ng/mL. Значения среднего процента выхода представлены в таблице ниже.

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

† Не испытано в России

Сравнение методов

Alinity i Tacrolimus в сравн. с ARCHITECT Tacrolimus

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

		Единицы	Кол-во	Коефф. корреляции	Пересечение	Наклон	Диапазон концентрации
Alinity I Tacrolimus	Цельная кровь	ng/mL	118	0.99	-0.21	1.06	2.4 - 26.7
в сравн. с ARCHITECT Tacrolimus		(µg/L) pmol/L	118	0.99	-0.23	1.06	3.0 - 33.2

ARCHITECT Tacrolimus в сравн. с ЖХ/МС/МС

Данное исследование проводилось на системе ARCHITECT i System.

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

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

БИБЛИОГРАФИЯ

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

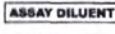
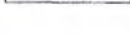
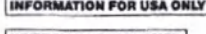
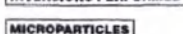
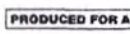
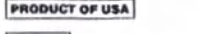
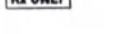
17. Iwasaki K, Shiraga T, Nagase K, et al. Isolation, identification, and biological activities of oxidative metabolites of FK506, a potent immunosuppressive macrolide lactone. *Drug Metab and Disposition* 1993;21(6):971-977.
18. Winkler M, Woneleit K, Undre N, et al. Comparison of plasma vs whole blood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

Формат чисел:

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

Используемые символы

Символы ISO 15223	
	См. инструкцию по применению
	Изготовитель
	Достаточно для
	Температурный диапазон
	Использовать до/Срок годности
	Авторизованный представитель в Европейском Сообществе
	Медицинское изделие для диагностики In Vitro
	Номер серии

Символы ISO 15223	
	Каталожный номер
	Серийный номер
Другие символы	
	Дилуэнт теста
	Конъюгат
	Содержит азид натрия. При контакте с кислотами образуется высокотоксичный газ.
	Информация только для США
	Картридж был перевернут
	Микрочастицы
	Произведено для Abbott
	Страна происхождения: 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 Laboratories
Diagnostics Division
Abbott Park, IL 60064
USA

  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

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

Редакция: август 2019 г.

©2018, 2019 Abbott Laboratories

Авторизованный представитель изготовителя на территории России и других стран СНГ:

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

ПРИЛОЖЕНИЕ

к инструкции по применению Набор реагентов иммунохемилюминесцентным методом в цельной крови "Такролимус Реагенты (Alinity i Tacrolimus Reagent Kit)"

УСЛОВИЯ ТРАНСПОРТИРОВКИ И ХРАНЕНИЯ

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

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

СРОК ГОДНОСТИ

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

ГАРАНТИЙНЫЕ ОБЯЗАТЕЛЬСТВА

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

ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБСЛУЖИВАНИЕ

Не требуется.

ТЕКУЩИЙ РЕМОНТ

Не требуется.

ДАННЫЕ ДЛЯ УТИЛИЗАЦИИ И УНИЧТОЖЕНИЯ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ

Медицинское изделие утилизируют и уничтожают как эпидемиологически опасные отходы в соответствии с санитарно-эпидемиологическими требованиями локального, регионального и национального законодательства.

Необходимо также следовать локальным (требованиям) при утилизации упаковки медицинского изделия.

для количественного определения такролимуса человека на иммунохимических анализаторах Alinity i

НАЦИОНАЛЬНЫЕ СТАНДАРТЫ И НОРМАТИВНАЯ ДОКУМЕНТАЦИЯ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ К МИ

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

ИНФОРМАЦИЯ О ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПОТРЕБИТЕЛЯХ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ

Медицинское изделие Такролимус Реагенты (Alinity i Tacrolimus Reagent Kit) предназначено для использования в различных 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.abbottddiagnostics.com или обратитесь к местному представителю.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Тест с использованием Такролимус Реагенты (Alinity i Tacrolimus Reagent Kit) является хемилюминесцентным иммуноанализом на микрочастицах (CMIA) для количественного определения такролимуса в цельной крови человека на анализаторе Alinity i.

Тест с использованием Такролимус Реагенты (Alinity i Tacrolimus Reagent Kit) применяется в качестве вспомогательного средства при лечении пациентов, перенесших пересадку печени или почки, которым назначена терапия такролимусом.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Не применимо.

Abbott

[Handwritten signature]

Эбботт Лэбораториз
Диагностическое
подразделение
100 Эбботт Парк Роуд
Эбботт Парк, Иллинойс 60064

Подписано: /подписано/

Дата: 25 июня 2019 г.

Яцек Горзовски (Jacek Gorzowski)
Эбботт Лэбораториз
Диагностическое подразделение
Заместитель директора
по нормативно-правовому регулированию

Штат Иллинойс, округ Лейк
Соединенные Штаты Америки

Документ подписан в моем присутствии 25 июня 2021 г. (Дата)
Яцеком Горзовски (Jacek Gorzowski), руководителем отдела нормативно-
правового регулирования, Эбботт Лэбораториз, Диагностическое
подразделение
<подписано> (Подпись нотариуса)

(Печать)
С. ТЕМЛ (S THEMЛ)
ОФИЦИАЛЬНАЯ ПЕЧАТЬ
НОТАРИУС, ШТАТ ИЛЛИНОЙС
Срок моих полномочий истекает 24 марта 2022 г.

Текст в документе «Инструкция по применению» на английском и русском
языках полностью совпадает.

Перевод данного текста выполнен переводчиком Алексеевым Алексеем Александровичем.

ПОДПИСЬ

Российская Федерация

Город Москва.

Девятого июля две тысячи двадцать первого года.

Я, Прокошенкова Елена Евгеньевна, нотариус города Москвы, свидетельствую подлинность подписи переводчика Алексеева Алексея Александровича.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 21/86-н/77-2021- 35-129

Уплачено за совершение нотариального действия: 400 руб. 00 коп.

Е.Е. Прокошенкова

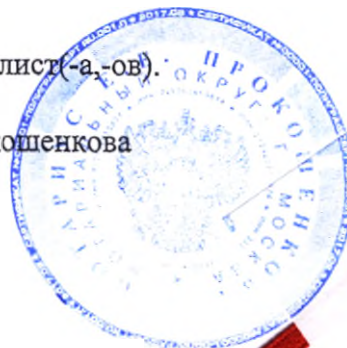
ПОДПИСЬ

Гербовая печать
нотариуса г.
Москвы
Прокошенковой Е.Е.

Прошнуровано, пронумеровано и скреплено печатью 9 лист(-а, -ов).

ПОДПИСЬ

Е.Е. Прокошенкова



Российская Федерация
Город Москва

Девятого июля две тысячи двадцать первого года
Я, Прокошенкова Елена Евгеньевна, нотариус города Москвы,
свидетельствую верность копии с представленного мне документа.

Зарегистрировано в реестре: № 21/86-н/77-2021-

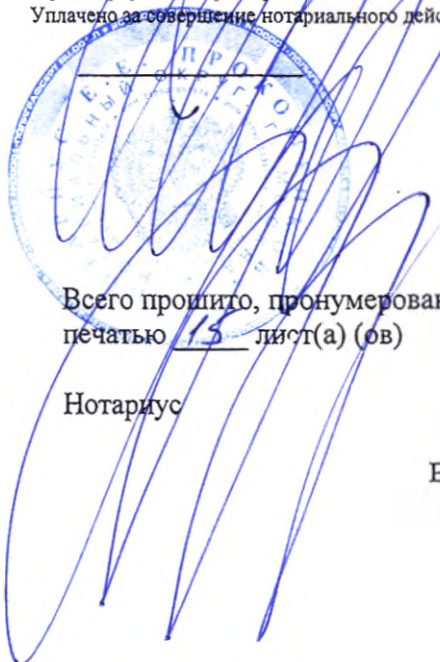
Уплачено за совершение нотариального действия: 960 руб. 00 коп.

Е.Е. Прокошенкова

Всего прошито, пронумеровано, скреплено
печатью 15 лист(а) (ов)

Нотариус

Е.Е. Прокошенкова



Прошито в количестве 16 листов
«19» июля 2021 года
Директор клинических исследований и
дополнительных сервисов Дирекции
ФГО «Независимая лаборатория ИНВИТРО»
Е. Новикова

