

СОГЛАСОВАНО

Генеральный директор ООО «ВЫМПЕЛ-МЕДИЦЕНТР»


Варнавичус П.К.
«17» 2016 г.
М.П.

УТВЕРЖДАЮ

Руководитель отдела по регулированию
Диагностического подразделения Эбботт
Лаборатория в России и странах СНГ


Т.А. Лабинская
«17» 2016 г.
М.П.

**ИНСТРУКЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ
МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ**

**«Набор реагентов, калибраторы и контроли для определения in vitro уровня
метотрексата на иммунохимических анализаторах ARCHITECT i»**



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

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



I, Michael Fritz, Manager Regulatory/Quality Europe, Middle East, Africa (EMEA) and Pakistan, International Regulatory Affairs & Division Labeling, Abbott GmbH & Co. KG, hereby certify that attached documents are true and accurate copies of the manufacturer's instructions of usage with addendums and also their translation into Russian language in accordance with number of pages indicated below.

Я, Михаэль Фриц (Michael Fritz), Руководитель отдела регулирования и качества в странах Европы, Ближнего Востока, Африки и Пакистана (Manager Regulatory/Quality Europe, Middle East, Africa (EMEA) and Pakistan), руководитель международного регуляторного отдела и маркировки, Эбботт Гмбх и Ко. КГ (Manager International Regulatory Affairs & Division Labeling, Abbott GmbH & Co. KG), настоящим удостоверяю, что прилагаемые документы в нижеприведенном объеме страниц, являются достоверными и точными копиями эксплуатационной документации производителя (инструкции по использованию с приложениями) и переводом данных документов на русский язык.

#	Title	Number of pages
1.	ARCHITECT Methotrexate Reagent Kit (package insert) including ADDENDUM to the package insert of ARCHITECT Methotrexate Reagent Kit	9
2.	ARCHITECT Methotrexate Calibrators (package insert) including ADDENDUM to the package insert of ARCHITECT Methotrexate Calibrators	3
3.	ARCHITECT Methotrexate Controls (package insert) including ADDENDUM to the package insert of ARCHITECT Methotrexate Controls	3

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

Geschäftsführer:
Stefan Boll
John Coulter
Vorsitzender des Aufsichtsrates:
Jaime A. Contreras





4.	ARCHITECT Methotrexate Extended Range Controls (package insert) including ADDENDUM to the package insert of ARCHITECT Methotrexate Extended Range Controls	3
5	ARCHITECT метотрексат реагент (ARCHITECT Methotrexate Reagent Kit) Инструкция по использованию тест-системы на русском языке, включая приложение.	10
6.	ARCHITECT метотрексат калибраторы (ARCHITECT Methotrexate Calibrators) Инструкция по использованию на русском языке, включая приложение.	3
7.	ARCHITECT метотрексат контроли (ARCHITECT Methotrexate Controls) Инструкция по использованию на русском языке, включая приложение.	4
8.	ARCHITECT метотрексат контроли расширенного диапазона (ARCHITECT Methotrexate Extended Range Controls) Инструкция по использованию на русском языке, включая приложение.	3

Michael Fritz,
Manager Regulatory/Quality Europe, Middle East,
Africa (EMEA) and Pakistan, International Regulatory
Affairs & Division Labeling


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

2016-02-11



Abbott

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

RCHITECT**SYSTEM****en**

Methotrexate

REF 2P49**B2P490****611-031 9/14**

Methotrexate

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

Package insert instructions must be carefully followed. Reliability of assay results cannot be guaranteed if there are any deviations from the instructions in this package insert.

Key to Symbols



Consult instructions for use.



Manufacturer



Store at 2-8°C



Sufficient for



Use by/Expiration Date

ASSAY SPECIFIC DILUENT

Assay Specific Diluent

CONJUGATE

Conjugate

CONTAINS: CYANATE

Contains sodium thiocyanate.
Contact with acids liberates
very toxic gas.

CONTROL NO.

Control Number

GTIN

Global Trade Item Number

INFORMATION FOR USA ONLY

Information needed for
United States of America only
In Vitro Diagnostic Medical
Device

IVD

Lot Number

LOT**MICROPARTICLES**

Microparticles

MULTI-ASSAY MANUAL DILUENT

Multi-Assay Manual Diluent

PRE-TRIGGER SOLUTION

Pre-Trigger Solution

PRODUCED FOR ABBOTT BY

Produced for Abbott by

PRODUCT OF USA

Product of USA

REACTION VESSELS

Reaction Vessels

REAGENT LOT

Reagent Lot

REF

List Number

REPLACEMENT CAPS

Replacement Caps

Rx ONLY

For use by or on the order of
a physician only (applicable to
USA classification only)

SAMPLE CUPS

Sample Cups

SEPTUM

Septum

SN

Serial Number

TRIGGER SOLUTION

Trigger Solution

WARNING: SENSITIZER

Warning: May cause an
allergic reaction.

WASH BUFFER

Wash Buffer

**Abbott**

NAME

ARCHITECT Methotrexate

INTENDED USE

The ARCHITECT Methotrexate assay is a chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA) for the quantitative determination of methotrexate in human serum and plasma on the ARCHITECT i System with STAT protocol capability. The measurements obtained are used in monitoring levels of methotrexate to ensure appropriate therapy.

SUMMARY AND EXPLANATION OF TEST

Methotrexate (MTX, amethopterin) is a folate antimetabolite. It is an analog of aminopterin, which is also derived from folic acid. The molecular structure of methotrexate differs from folic acid in that it has a hydroxyl group in place of the 4-amino group on the pteridine ring and there is no methyl group at the N position.

Methotrexate is an antineoplastic drug used solely or in combination with other antineoplastic drugs for the treatment of leukemia and other diseases.^{1,2} Relatively low doses of methotrexate have been used in the treatment of nonmalignant diseases such as severe psoriasis, asthma, rheumatoid arthritis, sarcoidosis, and transplantation therapy.³⁻⁸ Intermediate to high doses of methotrexate with Leucovorin rescue have been used with favorable results in the treatment of osteogenic sarcoma, leukemia, non-Hodgkin's lymphoma, lung and breast cancer.^{9,13}

Methotrexate levels are monitored to avoid excessive toxic effects of the drug and to determine when to intervene with counter-acting 'rescue' therapy. Adverse reactions include myelosuppression, stomatitis, nausea, vomiting, convulsions, liver and renal abnormalities, anemia, leukopenia, thrombocytopenia, osteoporosis, neurotoxicity, and leukoencephalopathy.² There are no current indications for monitoring low dose methotrexate therapies.

BIOLOGICAL PRINCIPLES OF THE PROCEDURE

The ARCHITECT Methotrexate assay is a one-step immunoassay for the quantitative determination of methotrexate in human serum and plasma using CMIA technology with flexible assay protocols, referred to as Chemiflex.

Sample, anti-methotrexate coated paramagnetic microparticles, assay specific diluent, and methotrexate acridinium-labeled conjugate are combined to create a reaction mixture. The anti-methotrexate coated microparticles bind to the methotrexate present in the sample and to the acridinium-labeled conjugate. After washing, Pre-Trigger and Trigger Solutions are added to the reaction mixture. The resulting chemiluminescent reaction is measured as relative light units (RLUs). There is an inverse relationship between the amount of methotrexate in the sample and the RLUs detected by the ARCHITECT i System optics.

For additional information on system and assay technology, refer to the ARCHITECT System Operations Manual, Section 3.

REAGENTS

Reagent Kit, 100 Tests

ARCHITECT Methotrexate Reagent Kit (2P49)

- **MICROPARTICLES** 1 Bottle (6.6 mL) Anti-methotrexate (mouse monoclonal) coated microparticles in MES buffer with non-protein stabilizers. Minimum concentration: 0.073% solids. Preservative: ProClin 300.
- **CONJUGATE** 1 Bottle (15.0 mL) Acridinium-labeled methotrexate conjugate in citrate buffer with non-protein stabilizers. Minimum concentration: 22 ng/mL. Preservative: ProClin 300.
- **ASSAY SPECIFIC DILUENT** 1 Bottle (5.9 mL) Assay Specific Diluent containing MES buffered saline diluent. Preservative: ProClin 300.

Assay Diluent

ARCHITECT Multi-Assay Manual Diluent (7D82-50)

- **MULTI-ASSAY MANUAL DILUENT** 1 Bottle (100 mL) ARCHITECT Multi-Assay Manual Diluent containing phosphate buffered saline solution. Preservative: antimicrobial agent.

Other Reagents

ARCHITECT Pre-Trigger Solution

- **PRE-TRIGGER SOLUTION** Pre-Trigger Solution containing 1.32% (w/v) hydrogen peroxide.

ARCHITECT Trigger Solution

- **TRIGGER SOLUTION** Trigger Solution containing 0.35N sodium hydroxide.

ARCHITECT Wash Buffer

- **WASH BUFFER** Wash Buffer containing phosphate buffered saline solution. Preservatives: antimicrobial agents.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

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

Safety Precautions

- **CAUTION:** This product requires the handling of human specimens. It is recommended that all human sourced materials be considered potentially infectious and handled in accordance with the OSHA Standard on Bloodborne Pathogens.¹⁴ Biosafety Level 2¹⁵ or other appropriate biosafety practices^{16,17} should be used for materials that contain or are suspected of containing infectious agents.

- The following warnings and precautions apply to these components:

- Microparticles
- Conjugate



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

- The following warnings and precautions apply to the Assay Specific Diluent:



WARNING:	Contains methylisothiazolones and sodium thiocyanate.
H317	May cause an allergic skin reaction.
EU032	Contact with acids liberates very toxic gas.
Prevention	
P261	Avoid breathing mist / vapors / spray.
P272	Contaminated work clothing should not be allowed out of the workplace.
P280	Wear protective gloves / protective clothing / eye protection.
Response	
P302+P352	IF ON SKIN: Wash with plenty of water.
P333+P313	If skin irritation or rash occurs: Get medical advice / attention.
P362+P364	Take off contaminated clothing and wash it before reuse.
Disposal	
P501	Dispose of contents / container in accordance with local regulations.

- Safety Data Sheets are available at www.abbottdiagnostics.com or contact your local representative.
- For a detailed discussion of safety precautions during system operation, refer to the ARCHITECT System Operations Manual, Section 8.

Reagent Handling

- Do not use reagent kits beyond the expiration date.
- **Do not pool reagents within a kit or between reagent kits.**
- Before loading the reagent kit on the system for the first time, the microparticle bottle requires mixing to resuspend microparticles that may have settled during shipment. For microparticle mixing instructions, refer to the **PROCEDURE, Assay Procedure** section of this package insert.
- **Septums MUST be used to prevent reagent evaporation and contamination and to ensure reagent integrity. Reliability of assay results cannot be guaranteed if septums are not used according to the instructions in this package insert.**

To avoid contamination, wear gloves and use a septum on an uncapped reagent bottle. Once a septum has been used, do not invert the bottle as this will compromise assay results. Over time, residual liquid in the bottle may be typically dried salts.

For a detailed discussion of safety precautions, refer to the ARCHITECT System Operations Manual, Section 7.

Reagent Storage

2-8°C

The ARCHITECT i System reagent kit must be stored at 2-8°C. When stored and used within the expiration date.

The ARCHITECT i System reagent kit must be stored at 2-8°C. When stored and used within the expiration date.

Reagents may be removed from the system, it and boxes does not storage

For info Oper

Indicate

When a

deteric

result

be n

Syst

IN

To avoid contamination, wear clean gloves when placing a septum on an uncapped reagent bottle.

- Once a septum has been placed on an open reagent bottle, do not invert the bottle as this will result in reagent leakage and may compromise assay results.
- Over time, residual liquids may dry on the septum surface. These are typically dried salts and have no effect on assay efficacy.

For a detailed discussion of handling precautions during system operation, refer to the ARCHITECT System Operations Manual, Section 7.

Reagent Storage

-  The ARCHITECT Methotrexate Reagent Kit must be stored at 2-8°C in an upright position and may be used immediately after removal from 2-8°C storage.
- When stored and handled as directed, the reagents are stable until the expiration date.
- The ARCHITECT Methotrexate Reagent Kit may be stored on board the ARCHITECT i System for a maximum of 30 days. After 30 days, the reagent kit must be discarded. For information on tracking onboard time, refer to the ARCHITECT System Operations Manual, Section 5.
- Reagents may be stored on or off the ARCHITECT i System. If reagents are removed from the system, store them at 2-8°C (with septums and replacement caps) in an upright position. For reagents stored off the system, it is recommended that they be stored in their original trays and boxes to ensure they remain upright. **If the microparticle bottle does not remain upright (with a septum installed) while in refrigerated storage off the system, the reagent kit must be discarded.**
- For information on unloading reagents, refer to the ARCHITECT System Operations Manual, Section 5.

Indications of Reagent Deterioration

When a control value is out of the specified range, it may indicate deterioration of the reagents or errors in technique. Associated test results are invalid and samples must be retested. Assay recalibration may be necessary. For troubleshooting information, refer to the ARCHITECT System Operations Manual, Section 10.

INSTRUMENT PROCEDURE

- The ARCHITECT Methotrexate assay file must be installed on the ARCHITECT i System with STAT protocol capability from an ARCHITECT i System Assay CD-ROM prior to performing the assay.
- When the Methotrexate (MTX) assay file is installed, calculated assays MTX20ug, MTX20uM, MTX400ug, MTX400uM, MTX8000ug, and MTX8000uM are automatically installed in order to perform calculations on diluted samples. These calculated assays are used in place of entering manual dilution factors.
- **Three of the calculated assays must be uninstalled prior to running the Methotrexate assay.** Each laboratory should determine which calculated assays to uninstall based on their individual unit of measure requirements.
 - IF laboratory results are reported in $\mu\text{mol/L}$, THEN uninstall calculated assays 3030 (MTX20ug), 3031 (MTX400ug), and 3032 (MTX8000ug) per ARCHITECT System Operations Manual, Section 2, as these will not be used.
 - IF laboratory results are reported in $\mu\text{g/mL}$, THEN configure the instrument to report the alternate units of $\mu\text{g/mL}$ according to the ARCHITECT System Operations Manual, specifically the "Change the result units setting" of Section 2, AND uninstall calculated assays 3027 (MTX20uM), 3028 (MTX400uM), and 3029 (MTX8000uM) per ARCHITECT System Operations Manual, Section 2, as these will not be used.
- For detailed information on assay file installation and deletion, and viewing and editing assay parameters, refer to the ARCHITECT System Operations Manual, Section 2.
- For specific details on ordering a calculated assay, refer to the ARCHITECT System Operations Manual, Section 5.
- For information on printing assay parameters, refer to the ARCHITECT System Operations Manual, Section 5.
- For a detailed description of system procedures, refer to the ARCHITECT System Operations Manual.

SPECIMEN COLLECTION AND PREPARATION FOR ANALYSIS

Specimen Types

Note: Do not use collection tubes with separator gel.

- Human serum or plasma samples tested for methotrexate should be protected from light.
- The specimen collection tubes listed below were verified for use with the ARCHITECT Methotrexate assay. Other specimen collection tubes have not been tested with this assay.
 - Human serum collected in tubes without separator gel (red top tubes only)
 - Human plasma collected in tubes without separator gel
 - Dipotassium (K_2) EDTA
 - Sodium Heparin
 - Lithium Heparin
- Performance has not been established for the use of cadaveric specimens or body fluids other than human serum or plasma.
- The instrument does not provide the capability to verify specimen type. It is the responsibility of the operator to verify that the correct specimen types are used in the assay.

Specimen Conditions

- Human serum or plasma samples tested for methotrexate should be protected from light.
- Do not use specimens with the following conditions:
 - heat-inactivated
 - pooled
 - grossly hemolyzed
 - obvious microbial contamination
- For accurate results, serum and plasma specimens should be free of fibrin, red blood cells, and other particulate matter. Serum specimens from patients receiving anticoagulant or thrombolytic therapy may contain fibrin due to incomplete clot formation.
- To prevent cross contamination, use disposable pipettes or pipette tips.
 - Replace disposable pipettes or pipette tips between samples.
 - Replace pipette tips between serial dilution steps for samples and controls.
- Replace gloves if contamination is suspected.

Preparation for Analysis

- Follow the tube manufacturer's processing instructions for serum and plasma collection tubes. Gravity separation is not sufficient for specimen preparation.
- Mix thawed specimens thoroughly by low-speed vortexing or by inverting 10 times. Visually inspect the specimens. If layering or stratification is observed, continue mixing until specimens are visibly homogeneous. If samples are not mixed thoroughly, inconsistent results may be obtained.
- To ensure consistency in results, specimens must be transferred to a centrifuge tube and centrifuged at a Relative Centrifugal Force (RCF) $\geq 10,000 \times g$ for 10 minutes before testing if
 - they contain fibrin, red blood cells, or other particulate matter,
 - they require repeat testing, or
 - they were frozen and thawed.

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

- Inspect all specimens for bubbles. Remove bubbles with an applicator stick before analysis. Use a new applicator stick for each specimen to prevent cross contamination.

Specimen Storage

- Human serum or plasma samples tested for methotrexate should be protected from light.
- Specimens may be stored on or off the clot or red blood cells
 - for up to 1 day at room temperature
 - for up to 2 days at 2-8°C
- If testing will be delayed more than 2 days, remove serum or plasma from the clot or red blood cells and store at -10°C or colder.
- Avoid more than 3 freeze/thaw cycles.

Specimen Shipping

- Package and label specimens in compliance with applicable state, federal, and international regulations covering the transport of clinical specimens and infectious substances.
- It is recommended that specimens be removed from the clot or red blood cells.
- Ship at 2-8°C (wet ice) or frozen (dry ice). Protect from light.
- Do not exceed the storage time limitations listed above.

PROCEDURE

Materials Provided

- 2P49 ARCHITECT Methotrexate Reagent Kit

Materials Required but not Provided

- ARCHITECT i System
- ARCHITECT Methotrexate Assay File, may be obtained from:
 - ARCHITECT i System e-Assay CD-ROM found on www.abbottdiagnostics.com
 - ARCHITECT i System Assay CD-ROM
- 2P49-01 ARCHITECT Methotrexate Calibrators (A-F)
- 2P49-10 ARCHITECT Methotrexate Controls (L, M, H, and X) or other commercially available controls
- 2P49-15 ARCHITECT Methotrexate Extended Range Controls (Y and Z)
- 7D82-50 ARCHITECT **MULTI-ASSAY MANUAL DILUENT**
- ARCHITECT **PRE-TRIGGER SOLUTION**
- ARCHITECT **TRIGGER SOLUTION**
- ARCHITECT **WASH BUFFER**
- ARCHITECT **REACTION VESSELS**
- ARCHITECT **SAMPLE CUPS**
- ARCHITECT **SEPTUM**
- ARCHITECT **REPLACEMENT CAPS**
- Microcentrifuge tubes or equivalent
- Pipettes or pipette tips (optional) to deliver the specified volumes.

For information on materials required for maintenance procedures, refer to the ARCHITECT System Operations Manual, Section 9.

Assay Procedure

- Before loading the reagent kit on the system for the first time, the microparticle bottle requires mixing to resuspend microparticles that may have settled during shipment. After the first time the microparticles have been loaded, no further mixing is required.
 - **Invert the microparticle bottle 30 times.**
- Visually inspect the bottle to ensure microparticles are resuspended. If microparticles are still adhered to the bottle, continue to invert the bottle until the microparticles have been completely resuspended.
- **If the microparticles do not resuspend, DO NOT USE. Contact your Abbott representative.**
- Once the microparticles have been resuspended, place a septum on the bottle. For instructions about placing septums on bottles, refer to the **Reagent Handling** section of this package insert.
- Load the reagent kit on the ARCHITECT i System with STAT protocol capability.
 - Verify that all necessary reagents are present.
 - Ensure that septums are present on all reagent bottles.
- Order calibration, if necessary.
 - For information on ordering calibrations, refer to the ARCHITECT System Operations Manual, Section 6.
- Order tests.
 - For information on ordering patient specimens and controls, and for general operating procedures, refer to the ARCHITECT System Operations Manual, Section 5.
- Minimum sample cup volume is calculated by the system and printed on the Orderlist report. To minimize the effects of evaporation, verify adequate sample cup volume is present prior to running the test. Maximum number of replicates sampled from the same sample cup: 10.
 - Priority:
 - Sample volume for first test: 60 µL
 - Sample volume for each additional methotrexate test from the same sample cup: 10 µL
 - ≤ 3 hours on-board:
 - Sample volume for first test: 150 µL
 - Sample volume for each additional methotrexate test from the same sample cup: 10 µL
 - > 3 hours on-board: Replace with a fresh sample (patient specimens, controls, and calibrators).
 - If using primary or aliquot tubes, use the sample gauge to ensure sufficient patient specimen is present.
- Prepare ARCHITECT Methotrexate Calibrators and Controls.
 - Mix calibrators and controls by gentle inversion before use.
 - Hold bottles **vertically**, and dispense recommended volumes into each respective sample cup.
 - Recommended volumes:
 - for each Calibrator (A-F): 5 drops
 - for each Control (Low, Medium, and High): 5 drops

- Load samples.
 - For information on loading samples, refer to the ARCHITECT System Operations Manual, Section 5.
- Press RUN.
- For optimal performance, it is important to perform routine maintenance as described in the ARCHITECT System Operations Manual, Section 9. Perform maintenance more frequently when required by laboratory procedures.

Specimen Dilution Procedures

- Specimens with a methotrexate concentration greater than 1.500 µmol/L (0.682 µg/mL) will be flagged as "> 1.500 µmol/L" ("> 0.682 µg/mL") and must be diluted with the Manual Dilution Procedure.

Note: Specimens with a very high Methotrexate concentration may be flagged with the following Error Code: "1232/ Result cannot be calculated, final RLU read is outside the specification of the highest calibrator." Dilute the patient sample using the Manual Dilution Procedure below and rerun using the appropriate calculated assays.

- **Caution:** In order to prevent cross contamination, **do not remove dropper tips** from the ARCHITECT Methotrexate control bottles. Use caution when handling control bottles and caps.
- Replace pipette tips between samples, controls, and serial dilution steps.

Manual Dilution Procedure

- The suggested dilution for the ARCHITECT Methotrexate assay is 1:20. Up to 3 serial dilutions are made to the sample (1:20, 1:400, and 1:8000).
- **If a sample requires dilution, run one replicate of the Medium control and the diluted X, Y, and Z controls along with the diluted samples.**
- All samples in bold font below will be tested. Some tubes prepared are for intermediate steps in the serial dilution procedure and will not be tested.

Note: For all manual dilutions:

Diluent = ARCHITECT Multi-Assay Manual Diluent
DF = Dilution Factor

Serial Dilution of Specimen > 1.500 µmol/L (> 0.682 µg/mL)

1. Label 3 microcentrifuge tubes to be used for the dilution of the specimen:
 - Tube #1 DF=20
 - Tube #2 DF=400
 - Tube #3 DF=8000
2. Add 950 µL Diluent to each of the 3 tubes.
3. Add 50 µL of the patient specimen to Tube #1.
 - a. Vortex the sample for 10-30 seconds to mix.
 - b. Tube #1 DF=20 is ready for testing.
4. Remove 50 µL from Tube #1 (Step 3b) and add it to Tube #2.
 - a. Vortex the sample for 10-30 seconds to mix.
 - b. Tube #2 DF=400 is ready for testing.
5. Remove 50 µL from Tube #2 (Step 4b) and add it to Tube #3.
 - a. Vortex the sample for 10-30 seconds to mix.
 - b. Tube #3 DF=8000 is ready for testing.

Serial Dilution of Controls X, Y, and Z

6. Label 6 microcentrifuge tubes to be used for the dilution of the controls:
 - Tube X DF=20
 - Tube Y1
 - Tube Y2 DF=400
 - Tube Z1
 - Tube Z2
 - Tube Z3 DF=8000

Note: Only the tubes labeled with "DF" will be tested.

7. Add 950 µL Diluent to each of the 6 tubes.
8. Dispense 5 drops of Control X into a separate tube.
 - a. Remove 50 µL of Control X from this tube and add it to Tube X DF=20.
 - b. Vortex the sample for 10-30 seconds to mix.
 - c. Tube X DF=20 is ready for testing.
9. Dispense 5 drops of Control Y into a separate tube.
 - a. Remove 50 µL of Control Y from this tube and add it to Tube Y1.
 - b. Vortex the sample for 10-30 seconds to mix.
 - c. Tube Y1 will not be tested.
10. Remove 50 µL from Tube Y1 (Step 9c) and add it to Tube Y2 DF=400.
 - a. Vortex the sample for 10-30 seconds to mix.
 - b. Tube Y2 DF=400 is ready for testing.

Dispense 5 drops of Control Z into a separate tube.

- Remove 50 µL of Control Z from this tube and add it to Tube Z1.
- Vortex the sample for 10-30 seconds to mix.
- Tube Z1 will not be tested.

- Remove 50 µL from Tube Z1 (Step 11c) and add it to Tube Z2.

- Vortex the sample for 10-30 seconds to mix.
- Tube Z2 will not be tested.

- Remove 50 µL from Tube Z2 (Step 12b) and add it to Tube Z3 DF=8000.

- Vortex the sample for 10-30 seconds to mix.
- Tube Z3 DF=8000 is ready for testing.

- Test the Medium Control, Control X (1:20 dilution), Control Y (1:400 dilution), and Control Z (1:8000 dilution). Refer to the appropriate table below.

- Test diluted patient samples using the calculated assays files per the appropriate table below.

- FOR laboratory results reported in µmol/L:

To Order	Order Assay File
• Medium Control (to evaluate run validity)	MTX
• Control X (1:20 dilution)	MTX20uM*
• Patient Sample (1:20 dilution)	
• Control Y (1:400 dilution)	MTX400uM*
• Patient Sample (1:400 dilution)	
• Control Z (1:8000 dilution)	MTX8000uM*
• Patient Sample (1:8000 dilution)	

*Note: Do not enter the manual dilution factor in the order screen. The assay file calculates the result based on the appropriate dilution factor.

- FOR laboratory results reported in µg/mL:

To Order	Order Assay File
• Medium Control (to evaluate run validity)	MTX
• Control X (1:20 dilution)	MTX20ug*
• Patient Sample (1:20 dilution)	
• Control Y (1:400 dilution)	MTX400ug*
• Patient Sample (1:400 dilution)	
• Control Z (1:8000 dilution)	MTX8000ug*
• Patient Sample (1:8000 dilution)	

*Note: Do not enter the manual dilution factor in the order screen. The assay file calculates the result based on the appropriate dilution factor.

- IF results are obtained for 2 dilutions of the same patient sample, THEN report the result with the lowest dilution factor per the appropriate table below.

- FOR laboratory results reported in µmol/L:

If results are obtained from	Then report result from
MTX20uM and MTX400uM	MTX20uM
MTX400uM and MTX8000uM	MTX400uM

- FOR laboratory results reported in µg/mL:

If results are obtained from	Then report result from
MTX20ug and MTX400ug	MTX20ug
MTX400ug and MTX8000ug	MTX400ug

Note: If your laboratory uses the "Result Details Report", then the calculated result is provided next to the carrier/position (C / P) and is circled in the Result Details Report example below. Do NOT report the result next to the Constituent Assay MTX.

C / P	Result	Units	Range	Flags	Code
A765/3	27.200	µmol/L			

Module	Constituent assay	Result	Flags
1	MTX	0.068 µmol/L	

Calibration

- Test Calibrators A-F in duplicate. The calibrators should be priority loaded.
- A single sample of each ARCHITECT Methotrexate Low, Medium, and High Control must be tested to evaluate the assay calibration. Ensure that assay control values are within the ranges specified in the respective control package insert.
- Calibration Range: 0.000 to 1.500 µmol/L (0.000 to 0.682 µg/mL)
- Once an ARCHITECT Methotrexate calibration is accepted and stored, all subsequent samples may be tested without further calibration unless:
 - A reagent kit with a new lot number is used or
 - Controls are out of range.
- For detailed information on how to perform an assay calibration, refer to the ARCHITECT System Operations Manual, Section 6.

QUALITY CONTROL PROCEDURES

The recommended control requirement for the ARCHITECT Methotrexate assay is that a single sample of each Low, Medium, and High Control be tested once every 24 hours each day of use. It is recommended that Controls X, Y, and Z be diluted and tested with diluted samples.

For detailed dilution procedure instructions and quality control, refer to the **PROCEDURE, Specimen Dilution Procedures** section of this package insert.

If the quality control procedures in your laboratory require more frequent use of controls to verify test results, follow your laboratory-specific procedures. Additional controls may be tested in conformance with local, state, and/or federal regulations or accreditation requirements and your laboratory's quality control policy.

Each laboratory should establish control ranges to monitor the acceptable performance of the assay. If a control is out of its specified range, the associated test results are invalid and the samples must be retested. Recalibration may be indicated.

If a diluted control is out of its specified range, the associated specimen dilution test results are invalid. Specimens and controls must be prepared again. Refer to the **PROCEDURE, Specimen Dilution Procedures** section of this package insert.

Verification of Assay Claims

For protocols to verify package insert claims, refer to the ARCHITECT System Operations Manual, Appendix B.

The ARCHITECT Methotrexate assay belongs to method group 6.

RESULTS

Calculation

The ARCHITECT Methotrexate assay uses a 4 Parameter Logistic Curve fit data reduction method (4PLC, Y-weighted) to generate a calibration curve.

Alternate Result Units

- The default unit for the ARCHITECT Methotrexate assay is µmol/L.
- When the alternate result unit, µg/mL, is selected, the following conversion factor is used by the system:
- Conversion Formula:
(Concentration in µmol/L) x (0.45444) = µg/mL

Flags

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

Measuring Interval

Measuring interval is defined as the range of values in µmol/L which meets the limits of acceptable performance for both imprecision and bias for an undiluted sample. For the studies described in this package insert, the range is 0.040 µmol/L (Limit of Quantitation - LoQ) to 1.500 µmol/L (0.018 to 0.682 µg/mL).

LIMITATIONS OF THE PROCEDURE

- Do not use collection tubes with separator gel.
- Samples to be tested for methotrexate should be protected from light.
- Results should be used in conjunction with other data; e.g., symptoms, results of other tests, and clinical impressions.
- If the methotrexate results are inconsistent with clinical evidence, additional testing is recommended.

- Specimens from patients who have received glucarpidase (carboxypeptidase G₂) as a high-dose methotrexate rescue therapy should not be tested with the ARCHITECT Methotrexate assay for at least 48 hours following the last dose of glucarpidase.¹⁸ These specimens have increased serum levels of 4-[[2,4-diamino-6-(pteridinyl)methyl]-methylamino]-benzoic acid (DAMPA) that result from metabolism of methotrexate by glucarpidase.¹⁹ DAMPA crossreacts with the methotrexate antibody used in this assay. Oncologists on the clinical team should notify the laboratory when glucarpidase is administered.²⁰
- Aminopterin is derived from folic acid and crossreacts with the methotrexate antibody used in this assay.
- Specimens from patients who have received preparations of mouse monoclonal antibodies for diagnosis or therapy may contain human anti-mouse antibodies (HAMA).²¹ Such specimens may show anomalous values when tested with assay kits such as ARCHITECT Methotrexate that employ mouse monoclonal antibodies. Additional information may be required for diagnosis.
- Heterophilic antibodies in human serum can react with reagent immunoglobulins, interfering with *in vitro* immunoassays.²² Patients routinely exposed to animals or to animal serum products can be prone to this interference, and anomalous results may be observed. Additional information may be required for diagnosis.

EXPECTED VALUES

No precise relationship between methotrexate serum levels and antineoplastic efficacy has been established, although levels below approximately 0.02 $\mu\text{mol/L}$ were seen as necessary for resumption of DNA synthesis.²³ The correlation between serum methotrexate drug concentration and duration of tumor cell exposure has been shown to predict methotrexate toxicity.

Following high-dose methotrexate treatment with Leucovorin rescue, patients with a 24-hour serum methotrexate concentration $>10 \mu\text{mol/L}$, a 48-hour level $>1.0 \mu\text{mol/L}$, and a 72-hour level $>0.1 \mu\text{mol/L}$ are at an increased risk of toxicity.²⁴

Toxicity is typically present in the form of myelosuppression, stomatitis, nausea, vomiting, convulsions, and liver and renal abnormalities.² Anemia, leukopenia, thrombocytopenia, osteoporosis, skin and mucosal involvement with a fatal outcome have also been reported. Neurotoxicity and leukoencephalopathy are also reported as toxic effects involving methotrexate.²

SPECIFIC PERFORMANCE CHARACTERISTICS

Data in the SPECIFIC PERFORMANCE CHARACTERISTICS section were generated using the ARCHITECT i 2000_{SR} System.

Assay results obtained in individual laboratories may vary from data presented.

Precision

The ARCHITECT Methotrexate assay is designed to have within-laboratory (total) imprecision of $\leq 7.5\%$ CV for samples with methotrexate concentrations between 0.040 $\mu\text{mol/L}$ and $\leq 12.500 \mu\text{mol/L}$ and $\leq 10\%$ CV for samples with methotrexate concentrations $> 12.500 \mu\text{mol/L}$.

A study was performed based on guidance from the National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) document EP5-A2.²⁵ The ARCHITECT Methotrexate Controls, Extended Range Controls, and 5 levels of human serum panels (Panels 1, 3, and 5-7) and 2 levels of human plasma panels (Panels 2 and 4) were assayed. All samples were tested in replicates of 2 at 2 separate times per day for 20 days. Additional replicates for Panels 6 and 7 were performed to assess precision at the measuring interval boundaries. The data are summarized in the following table.

Sample	N	Mean ($\mu\text{mol/L}$)	Within-Laboratory (Total)			
			SD	%CV	SD	%CV
Low Control	80	0.072	0.0023	3.2	0.0029	4.0
Medium Control	80	0.436	0.0134	3.1	0.0148	3.4
High Control	80	0.949	0.0401	4.2	0.0402	4.2
Control X	80	10.011	0.4060	4.1	0.4642	4.6
Control Y	80	55.645	1.9365	3.5	2.4197	4.4
Control Z	80	554.900	20.0998	3.6	39.0768	7.0
Panel 1	80	0.065	0.0026	4.1	0.0029	4.6
Panel 2	80	0.101	0.0044	4.4	0.0053	5.3
Panel 3	80	1.103	0.0475	4.3	0.0547	5.0
Panel 4	80	7.966	0.2683	3.4	0.3084	3.9
Panel 5	80	1679.100	60.8687	3.6	83.4626	5.0
Panel 6	160	0.047	0.0020	4.4	0.0025	5.4
Panel 7	160	1.347	0.0554	4.1	0.0590	4.4

Recovery

The ARCHITECT Methotrexate assay is designed to have a recovery of $100 \pm 10\%$ for samples with methotrexate concentrations from 0.040 $\mu\text{mol/L}$ to 1.500 $\mu\text{mol/L}$.

A study was performed with 5 serum and 5 plasma samples that spiked with known amounts of methotrexate to create samples across the measuring interval. The concentration of methotrexate was determined using the ARCHITECT Methotrexate assay and the resulting percent recovery was calculated. The mean percent recovery was 97% for serum samples and 98% for plasma samples.

Linearity

The ARCHITECT Methotrexate assay is designed to have a deviation from linearity within $\pm 10\%$ for samples with methotrexate concentrations from 0.040 $\mu\text{mol/L}$ to 1.500 $\mu\text{mol/L}$.

A study was performed based on guidance from the NCCLS document EP6-A.²⁶ Serum and plasma dilution sets with methotrexate concentrations ranging from 0.010 $\mu\text{mol/L}$ to 2.001 $\mu\text{mol/L}$ were prepared gravimetrically and evaluated. The observed deviation from linearity was within $\pm 10\%$ for samples from 0.040 $\mu\text{mol/L}$ to 1.500 $\mu\text{mol/L}$.

An additional study was performed using serum and plasma samples with methotrexate concentrations ranging from 1.2 $\mu\text{mol/L}$ to 2500 $\mu\text{mol/L}$. The samples were prepared gravimetrically and diluted using serial 1:20 dilutions into the measuring interval with ARCHITECT Multi-Assay Manual Diluent. Regression of assayed methotrexate concentrations was linear throughout the range.

Sensitivity

Limit of Quantitation (LoQ)

The ARCHITECT Methotrexate assay is designed to have a Limit of Quantitation (LoQ) of $\leq 0.040 \mu\text{mol/L}$.

Based on guidance from the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) document EP17-A2,²⁷ a study was performed with 4 zero-level samples and 8 low-level methotrexate samples (targeted to approximately 0.010, 0.020, 0.030, 0.040, 0.050, 0.080, 0.100, and 0.200 $\mu\text{mol/L}$). These samples were tested in 6 separate runs over 4 days using 2 reagent lots and 2 instruments. The LoQ is defined as the lowest amount of analyte in a sample that can be quantitatively determined with a Percent Total Allowable Error $< 25\%$. The LoQ for the ARCHITECT Methotrexate assay was 0.020 $\mu\text{mol/L}$.

Limit of Blank and Limit of Detection

In the same study, the Limit of Blank (LoB) and Limit of Detection (LoD) were determined. The LoB was 0.005 $\mu\text{mol/L}$ and the LoD was 0.009 $\mu\text{mol/L}$.

Interference

Potentially Interfering Drugs

A study was performed based on guidance from the CLSI document EP7-A2.²⁸ Potentially interfering drugs were evaluated to determine whether methotrexate concentrations were affected when using the ARCHITECT Methotrexate assay. The drugs listed below were spiked into samples with methotrexate concentrations at the medical decision points of approximately 0.050 $\mu\text{mol/L}$ and 1.000 $\mu\text{mol/L}$. The samples were assayed, and the methotrexate concentrations of the spiked samples were compared to reference samples. The ARCHITECT Methotrexate Assay did not crossreact with the major metabolite 7-Hydroxymethotrexate.

The drugs were tested at 1000 $\mu\text{mol/L}$ except where noted. The data are summarized in the following table.

The compounds Aminopterin and DAMPA were also tested in serum at 1000 $\mu\text{mol/L}$ in the absence of methotrexate and the cross-reactivity was 61% and 46%, respectively.

have a reactivity
interfering from
that were
across
determined
percent
for serum
from
from
ument
ations
ically
% for
with
'L
'D
'I

Potentially Interfering Substances	% Cross-Reactivity ^a	
	Methotrexate Concentration	
	0.050 µmol/L	1.000 µmol/L
Amphotericin	0	0
Minopterin ^b (5 µmol/L)	43	72
Cyclophosphamide (1500 µmol/L)	0	0
Cytosine	0	0
DAMPA ^b (5 µmol/L)	46	83
Dihydrofolic Acid	0	0
5-Fluorouracil (3000 µmol/L)	0	0
Folic Acid	0	0
Folinic Acid (Leucovorin)	0	0
7-Hydroxymethotrexate	0	0
6-Mercaptopurine	0	0
Methopterin	0	0
5-Methyltetrahydrofolic Acid	0	0
DL-8-Methyl-5,6,7,8-Tetrahydropterine	0	0
Prednisolone	0	0
Pyrimethamine	0	0
Sulfamethoxazole (1600 µmol/L)	0	0
Tetrahydrofolic Acid	0	0
Triamterene	0	0
Trimethoprim	0	0
Vinblastine	0	0
Vincristine	0	0

^a % Cross-reactivity = $\frac{\text{Mean Test Concentration} - \text{Mean Control Concentration}}{\text{Therapeutic Concentration}} \times 100$

^b The highest concentration that could be quantitated was 5 µmol/L.

Potentially Interfering Substances

A study was performed based on guidance from the CLSI document EP7-A2.²⁸ Potentially interfering substances were evaluated to determine whether methotrexate concentrations were affected when using the ARCHITECT Methotrexate assay. The substances listed below were spiked into samples with methotrexate concentrations at the medical decision points of approximately 0.050 µmol/L and 1.000 µmol/L. The samples were assayed and the methotrexate concentrations of the spiked samples were compared to reference samples. The data are summarized in the following table.

Potentially Interfering Substances	Interferent Concentration	% Difference ^a	
		Methotrexate Concentration 0.050 µmol/L	1.000 µmol/L
Bilirubin (Unconjugated)	60 mg/dL	4	4
Bilirubin (Conjugated)	60 mg/dL	2	3
Cholesterol	700 mg/dL	4	3
Hemoglobin	1000 mg/dL	4	-3
Human Anti-Mouse Antibodies	1500 ng/mL	6	3
Monoclonal IgM	0.386 g/dL	7	-5
Rheumatoid Factor	1500 IU/mL	-4	8
Total Protein (albumin)	12 g/dL	-7	-6
Total Protein (gamma globulin)	12 g/dL	-5	-6
Triglycerides	3000 mg/dL	4	-3
Uric Acid	30 mg/dL	-4	2

^a % Difference = $\frac{\text{Mean Test Concentration} - \text{Mean Control Concentration}}{\text{Mean Control Concentration}} \times 100$

Method Comparison

The ARCHITECT Methotrexate assay is designed to have a slope of 1.00 ± 0.10 and a correlation coefficient (r) of ≥ 0.95 for specimens ranging from 0.040 µmol/L to 1.000 µmol/L methotrexate when compared to the TDx method and ranging from 0.040 µmol/L to 1.500 µmol/L methotrexate when compared to the Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (LC/MS/MS) method.

Studies were performed using serum specimens based on guidance from the CLSI document EP9-A3²⁹ using the Passing-Bablok regression method to compare the ARCHITECT Methotrexate assay to the TDx Methotrexate method and to the LC/MS/MS method. The data are summarized in the following tables including data from a study with specimens above the measuring interval requiring dilution.

ARCHITECT Methotrexate vs. TDx Methotrexate (N = 86)						
Concentration Range (µmol/L)		Correlation Coefficient				
ARCHITECT	TDx	(r)	Intercept	95% CI ^a	Slope	95% CI ^a
0.040-0.993	0.05-0.99	0.9982	0.005	(0.001,0.009)	0.948	(0.924,0.970)

^a CI = Confidence Interval

ARCHITECT Methotrexate vs. LC/MS/MS (N = 101)						
Concentration Range (µmol/L)		Correlation Coefficient				
ARCHITECT	LC/MS/MS	(r)	Intercept	95% CI ^a	Slope	95% CI ^a
0.040-1.438	0.028-1.588	0.9980	0.016	(0.011,0.022)	0.923	(0.908,0.944)

^a CI = Confidence Interval

ARCHITECT Methotrexate vs. TDx Methotrexate (N = 119)						
Concentration Range (µmol/L)		Correlation Coefficient				
ARCHITECT	TDx	(r)	Intercept	95% CI ^a	Slope	95% CI ^a
0.040-888.000	0.05-855.50	0.9983	-0.004	(-0.007,-0.001)	1.018	(0.995,1.037)

^a CI = Confidence Interval

BIBLIOGRAPHY

1. Cole PD, Kamen BA, Bertino JR. Folate Antagonists. In: Hong WK, Bast RC Jr, Hait WN, *et al.*, editors. *Holland-Frei Cancer Medicine*. 8th ed. Shelton, CT: People's Medical Publishing House; 2010:611-620.
2. Methotrexate Injection USP [package insert]. New York, NY: Pfizer Labs; 2012.
3. Tung JP, Maibach HI. The practical use of methotrexate in psoriasis. *Drugs* 1990;40(5):697-712.
4. Guss S, Portnoy J. Methotrexate treatment of severe asthma in children. *Pediatrics* 1992;89(4):635-639.
5. Brooks PJ, Sprull WJ, Parish RC, *et al.* Pharmacokinetics of methotrexate administered by intramuscular and subcutaneous injections in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990;33(1):91-94.
6. Baughman RP, Lower EE. The effect of corticosteroid or methotrexate therapy on lung lymphocytes and macrophages in sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1990;142(6, pt 1):1268-1271.
7. Hosenpud JD, Hershberger RE, Ratkovec RR, *et al.* Methotrexate for the treatment of patients with multiple episodes of acute cardiac allograft rejection. *J Heart Lung Transplant* 1992;11(4, pt 1):739-745.
8. Ringden O, Klaesson S, Sundberg B, *et al.* Decreased incidence of graft-versus-host disease and improved survival with methotrexate combined with cyclosporin compared with monotherapy in recipients of bone marrow from donors other than HLA identical siblings. *Bone Marrow Transplant* 1992;9(1):19-25.
9. Sæter G, Alvegård TA, Elomaa I, *et al.* Treatment of osteosarcoma of the extremities with the T-10 protocol, with emphasis on the effects of preoperative chemotherapy with single-agent high-dose methotrexate: A Scandinavian Sarcoma Group Study. *J Clin Oncol* 1991;9(10):1766-1775.
10. Abramowitz M, Ochs J, Pui C-H, *et al.* High-dose methotrexate improves clinical outcome in children with acute lymphoblastic leukemia: St. Jude Total Therapy Study X. *Med Pediatr Oncol* 1988;16(5):297-303.
11. Hann IM, Eden OB, Barnes J, *et al.* 'MACHO' chemotherapy for stage IV B cell lymphoma and B cell acute lymphoblastic leukaemia of childhood. *Br J Haematol* 1990;78(3):359-364.
12. Wheeler CA, Shulman LN, Ervin T, *et al.* Cisplatin, continuous-infusion 5-fluorouracil, and intermediate-dose methotrexate in the treatment of unresectable non-small cell carcinoma of the lung. *Cancer* 1991;67(4):892-895.
13. Powles TJ, Jones AL, Judson IR, *et al.* A randomised trial comparing combination chemotherapy using mitomycin C, mitozantrone and methotrexate (3M) with vincristine, anthracycline and cyclophosphamide (VAC) in advanced breast cancer. *Br J Cancer* 1991;64(2):406-410.
14. US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, 29 CFR Part 1910.1030, Bloodborne pathogens.
15. US Department of Health and Human Services. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. 5th ed. Washington, DC: US Government Printing Office; December 2009.
16. World Health Organization. *Laboratory Biosafety Manual*. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2004.

17. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline—Third Edition*. CLSI Document M29-A3. Wayne, PA: CLSI; 2005.
18. VORAXAZE (glucarpidase) [package insert]. Brentwood, TN: BTG International Inc.; 2012.
19. Buchen S, Ngampolo D, Melton RG, *et al*. Carboxypeptidase G₂ rescue in patients with methotrexate intoxication and renal failure. *Br J Cancer* 2005;92(3):480-487.
20. Al-Turkmani MR, Law T, Naria A, *et al*. Difficulty measuring methotrexate in a patient with high-dose methotrexate-induced nephrotoxicity. *Clin Chem* 2010;56(12):1792-1796.
21. Schroff RW, Foon KA, Beatty SM, *et al*. Human anti-murine immunoglobulin responses in patients receiving monoclonal antibody therapy. *Cancer Res* 1985;45(2):879-885.
22. Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988;34(1):27-33.
23. Young RC, Chabner BA. An in vivo method for monitoring differential effects of chemotherapy on target tissues in animals and man: Correlation with plasma pharmacokinetics. *J Clin Invest* 1973;52(6) abstract 340: 92a.
24. Nirenberg A, Mosende C, Mehta BM, *et al*. High-dose methotrexate with citrovorum factor rescue: Predictive value of serum methotrexate concentrations and corrective measures to avert toxicity. *Cancer Treat Rep* 1977;61(5):779-783.
25. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). *Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline—Second Edition*. NCCLS Document EP5-A2. Wayne, PA: NCCLS; 2004.
26. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). *Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline*. NCCLS Document EP6-A. Wayne, PA: NCCLS; 2003.
27. 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.
28. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline—Second Edition*. CLSI Document EP7-A2. Wayne, PA: CLSI; 2005.
29. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Method Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline—Third Edition*. CLSI Document EP9-A3. Wayne, PA: CLSI; 2013.

ARCHITECT, TDx and Chemiflex are trademarks of Abbott Laboratories in various jurisdictions.

All other trademarks are property of their respective owners.



ABBOTT
Max-Planck-Ring 2
65205 Wiesbaden
Germany
+49-6122-580



PRODUCED FOR ABBOTT BY

Fujirebio Diagnostics Inc.
Malvern, PA 19355, USA

Distributed by Abbott Laboratories
Abbott Park, IL 60064 USA

September 2014
©2014 Abbott Laboratories



ADDENDUM for Russia

to the package insert of ARCHITECT Methotrexate Reagent Kit

SHIPPING CONDITIONS

ARCHITECT Methotrexate Reagent Kit should be shipped in accordance with the storage requirements mentioned in the package insert: vertical position of reagent bottles, shipping temperature under 2-8°C.

WARRANTY OBLIGATIONS

The manufacturer guarantees the quality of the valid results of the test for the period of time mentioned on the package label as expiry date. This date correspond to 8 months from the date of Reagent Kit manufacturing on condition that all requirements of this package insert are followed including the storage of ARCHITECT Methotrexate Reagent Kit under 2-8°C.

ARCHITECT SYSTEM

Methotrexate Calibrators

INTENDED USE

The ARCHITECT Methotrexate Calibrators are for the calibration of the ARCHITECT *i* System when used for the quantitative determination of methotrexate in human serum and plasma.

Refer to the ARCHITECT Methotrexate reagent package insert and ARCHITECT System Operations Manual for additional information.

CONTENTS

6 Bottles (4.0 mL each) of ARCHITECT Methotrexate Calibrators. Calibrators A through F are prepared with recalcified human plasma. Calibrators B through F contain USP Grade Methotrexate. Preservatives: sodium azide and ProClin 950.

The calibrators are at the following concentrations:

Calibrator	Concentration CONC	
	μmol/L	μg/mL
CAL A	0.000	0.000
CAL B	0.040	0.018
CAL C	0.100	0.045
CAL D	0.250	0.114
CAL E	0.700	0.318
CAL F	1.500	0.682

STANDARDIZATION

Internal reference standards are manufactured for ARCHITECT Methotrexate using Methotrexate Reference Standard (USP). Methotrexate calibrators are manufactured gravimetrically and tested against these internal reference standards.

PRECAUTIONS

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

-  **CAUTION:** This product contains human sourced and/or potentially infectious components. Refer to the **CONTENTS** section of this package insert. No known test method can offer complete assurance that products derived from human sources or inactivated microorganisms will not transmit infection. Therefore, all human sourced materials should be considered potentially infectious. It is recommended that these reagents and human specimens be handled in accordance with the OSHA Standard on Bloodborne Pathogens.¹ Biosafety Level 2² or other appropriate biosafety practices^{3,4} should be used for materials that contain or are suspected of containing infectious agents.
- The calibrators contain recalcified human plasma that was tested and found to be nonreactive for HBsAg, HIV-1 RNA or HIV-1 Ag, anti-HIV-1/HIV-2, and anti-HCV.

- The following warnings and precautions apply to these components:
 - Calibrators A through F



WARNING: Contains methylisothiazolones and sodium azide.
H317 May cause an allergic skin reaction.
EUH032 Contact with acids liberates very toxic gas.

Prevention

P261 Avoid breathing mist / vapors / spray.
P272 Contaminated work clothing should not be allowed out of the workplace.
P280 Wear protective gloves / protective clothing / eye protection.

Response

P302+P352 IF ON SKIN: Wash with plenty of water.
P333+P313 If skin irritation or rash occurs: Get medical advice / attention.
P362+P364 Take off contaminated clothing and wash it before reuse.

Disposal

P501 Dispose of contents / container in accordance with local regulations.

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

STORAGE

- ARCHITECT Methotrexate Calibrators are stable until the expiration date when stored and handled as directed.
- Do not use past expiration date.
- ARCHITECT Methotrexate Calibrators must be stored at 2-8°C in an upright position and may be used immediately after removal from 2-8°C storage.



QUALITY CONTROL PROCEDURES

A single sample of each Low, Medium, and High Control must be tested to evaluate the assay calibration. For information on ordering controls, refer to the ARCHITECT System Operations Manual, Section 5.

- Ensure that assay control values are within the ranges specified in the control package insert.

Once an ARCHITECT Methotrexate calibration is accepted and stored all subsequent samples may be tested without further calibration unless:

- A reagent kit with a new lot number is used
- Controls are out of range

PREPARATION FOR USE

- The ARCHITECT Methotrexate Calibrators may be used immediately after removal from 2-8°C storage.
- Mix the calibrators by gentle inversion before use.
- To perform a calibration, test the calibrators in duplicate. T calibrators should be priority loaded.
- To obtain the recommended volume requirements for the calibrator hold the bottles **vertically** and dispense a minimum of 5 drops of e calibrator into each respective sample cup.
- After each use, tightly close the caps and return the calibrator 2-8°C storage.
- For information on ordering calibrations, refer to the ARCHITECT System Operations Manual, Section 6.

en

thotrexate
P49-01
490
7/14

LIOGRAPHY

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

ents:
ARCHITECT is a trademark of Abbott Laboratories in various jurisdictions. All trademarks are property of their respective owners.

 **ABBOTT**
Max-Planck-Ring 2
65205 Wiesbaden
Germany
+49-6122-580



PRODUCED FOR ABBOTT BY

Fujirebio Diagnostics Inc.,
Malvern, PA 19355, USA

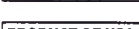
DISTRIBUTED IN THE USA BY

Abbott Laboratories
Abbott Park, IL 60064 USA

July 2014
©2014 Abbott Laboratories



Key to Symbols

	Caution
	Consult instructions for use
	Manufacturer
	Store at 2-8°C
	Use by/Expiration date
	Calibrators A, B, C, D, E, and F
	Concentration
	Contains sodium azide. Contact with acids liberates very toxic gas.
	Distributed in the USA by
	Global Trade Item Number
	Information needed for United States of America only
	In Vitro Diagnostic Medical Device
	Lot Number
	Produced for Abbott by
	Product of USA
	List Number
	For use by or on the order of a physician only (applicable to USA classification only)
	Warning: May cause an allergic reaction.

ADDENDUM for Russia

to the package insert of ARCHITECT Methotrexate Calibrators

SHIPPING CONDITIONS

ARCHITECT Methotrexate Calibrators should be shipped in accordance with the storage requirements mentioned in the package insert: vertical position of reagent bottles, shipping temperature under 2-8°C.

WARRANTY OBLIGATIONS

The manufacturer guarantees the quality of the valid results of the test for the period of time mentioned on the package label as expiry date. This date correspond to 8 months from the date of Calibrators manufacturing on condition that all requirements of this package insert are followed including the storage of ARCHITECT Methotrexate Calibrators under 2-8°C.

ARC

lethr

NTENDE
The ARC
the ester
deviation
determi
Method
perfor
Refer
ARC
CC
4 f
M
p

Methotrexate Controls



en

Methotrexate

REF 2P49-10

C2P490

611-016 9/14

INTENDED USE

The ARCHITECT Methotrexate Low, Medium, and High Controls are for the estimation of test precision and the detection of systematic analytical deviations of the ARCHITECT *i* System when used for the quantitative determination of methotrexate in human serum and plasma. ARCHITECT Methotrexate Control X is used to provide assurance of accuracy when performing manual sample dilutions.

Refer to the ARCHITECT Methotrexate reagent package insert and ARCHITECT System Operations Manual for additional information.

CONTENTS

4 Bottles (8.0 mL each) of ARCHITECT Methotrexate Controls. Controls L, M, H, and X are prepared with USP Grade Methotrexate added to recalcified human plasma. Preservatives: sodium azide and ProClin 950. The controls are at the following concentrations:

Control	Target Concentration / Range			
	µmol/L		µg/mL	
	CONC	RANGE	CONC	RANGE
CONTROL L	0.070	0.048 - 0.092	0.032	0.022 - 0.042
CONTROL M	0.450	0.304 - 0.596	0.204	0.138 - 0.271
CONTROL H	1.000	0.675 - 1.325	0.454	0.307 - 0.602
CONTROL X	10.000	6.750 - 13.250	4.544	3.067 - 6.021

Each laboratory should establish its own concentration ranges for new control lots at each control level. This can be accomplished by assaying a minimum of 20 replicates over several (3-5) days. Sources of variation that can be expected should be included in this study in order to be representative of future system performance. These may include:

- Multiple stored calibrations
- Multiple reagent lots
- Multiple calibrator lots
- Multiple processing modules
- Data points collected at different times of the day
- Multiple technicians performing manual dilution procedure

These results should be applied to your laboratory's quality control practices.

PRECAUTIONS

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



CAUTION: This product contains human sourced and/or potentially infectious components. Refer to the CONTENTS section of this package insert. No known test method can offer complete assurance that products derived from human sources or inactivated microorganisms will not transmit infection. Therefore, all human sourced materials should be considered potentially infectious. It is recommended that these reagents and human specimens be handled in accordance with the OSHA Standard on Bloodborne Pathogens.¹ Biosafety Level 2² or other appropriate biosafety practices^{3,4} should be used for materials that contain or are suspected of containing infectious agents.

- The controls contain recalcified human plasma that was tested and found to be nonreactive for HBsAg, HIV-1 RNA or HIV-1 Ag, anti-HIV-1/HIV-2, and anti-HCV.



- The following warnings and precautions apply to these components:

- Controls L, M, H, and X



WARNING: Contains methylisothiazolones and sodium azide.

H317 May cause an allergic skin reaction.

EUH032 Contact with acids liberates very toxic gas.

Prevention

P261 Avoid breathing mist / vapors / spray.

P272 Contaminated work clothing should not be allowed out of the workplace.

P280 Wear protective gloves / protective clothing / eye protection.

Response

P302+P352 IF ON SKIN: Wash with plenty of water.

P333+P313 If skin irritation or rash occurs: Get medical advice / attention.

P362+P364 Take off contaminated clothing and wash it before reuse.

Disposal

P501 Dispose of contents / container in accordance with local regulations.

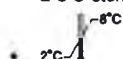
- Safety Data Sheets are available at www.abbottdiagnostics.com or contact your local representative.

Handling Precautions

- **Caution:** In order to prevent cross contamination, do not remove dropper tips from the ARCHITECT Methotrexate Control bottles. Use caution when handling control bottles and caps.

STORAGE

- ARCHITECT Methotrexate Controls are stable until the expiration date when stored and handled as directed.
- Do not use past expiration date.
- ARCHITECT Methotrexate Controls must be stored at 2-8°C in an upright position and may be used immediately after removal from 2-8°C storage.



QUALITY CONTROL PROCEDURES

The recommended control requirement for the ARCHITECT Methotrexate assay is that a single sample of each Low, Medium, and High Control be tested once every 24 hours each day of use. It is recommended that Control X be diluted and tested with diluted samples. For detailed dilution procedure instructions and quality control, refer to the ARCHITECT Methotrexate reagent package insert, Specimen Dilution Procedures section.

If your laboratory quality control procedures require more frequent use of controls to verify test results, follow those procedures. Additional controls may be tested in conformance with local, state, and/or federal regulations or accreditation requirements and your laboratory's quality control policy. The control values must be within the acceptable ranges specified in the control package insert. If a control is out of its specified range, the associated specimen test results are invalid and must be retested. Recalibration may be indicated. If a diluted control is out of its specified range, the associated specimen dilution test results are invalid and must be retested.

PREPARATION FOR USE

- The ARCHITECT Methotrexate Controls may be used immediately after removal from 2-8°C storage.
- Mix the controls by gentle inversion before use.
- To obtain the recommended volume requirements for the Low, Medium, and High Controls, hold the bottles **vertically** and dispense a minimum of 5 drops of the controls into each respective sample cup.
- The ARCHITECT Methotrexate Control X must be diluted per the ARCHITECT Methotrexate reagent package insert, Specimen Dilution Procedures section, and then run as a control with diluted samples.
 - Replace pipette tips between serial dilution steps.
- Replace gloves if contamination is suspected.
- After each use, tightly close the caps and return the controls to 2-8°C storage.
- For information on ordering controls, refer to the ARCHITECT System Operations Manual, Section 5.
- To troubleshoot control values that fall outside the control range, refer to the ARCHITECT System Operations Manual, Section 10.

BIBLIOGRAPHY

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

ARCHITECT is a trademark of Abbott Laboratories in various jurisdictions. All trademarks are property of their respective owners.



ABBOTT
Max-Planck-Ring 2
65205 Wiesbaden
Germany
+49-6122-580



PRODUCED FOR ABBOTT BY

Fujirebio Diagnostics Inc.,
Malvern, PA 19355, USA

DISTRIBUTED IN THE USA BY

Abbott Laboratories
Abbott Park, IL 60064 USA

September 2014
©2014 Abbott Laboratories



Key to Symbols

	Caution
	Consult instructions for use
	Manufacturer
	Store at 2-8°C
	Use by/Expiration date
	Concentration
	Contains sodium azide. Contact with acids liberates very toxic gas.
	Controls L, M, H, and X
	Distributed in the USA by
	Global Trade Item Number
	Information needed for United States of America only
	In Vitro Diagnostic Medical Device
	Lot Number
	Produced for Abbott by
	Product of USA
	Range
	List Number
	For use by or on the order of a physician only (applicable to USA classification only)
	Warning: May cause an allergic reaction.

WARRANTY for R
the package ins
IPPING COND
ARCHITECT Ma
in the storage
position of reas
WARRANTY C
The manufac
the period c
date corre
on contri
including

ADDENDUM for Russia

the package insert of ARCHITECT Methotrexate Controls

SHIPPING CONDITIONS

ARCHITECT Methotrexate Controls should be shipped in accordance with the storage requirements mentioned in the package insert: vertical position of reagent bottles, shipping temperature under 2-8°C.

WARRANTY OBLIGATIONS

The manufacturer guarantees the quality of the valid results of the test for the period of time mentioned on the package label as expiry date. This date correspond to 8 months from the date of Controls manufacturing on condition that all requirements of this package insert are followed including the storage of ARCHITECT Methotrexate Controls under 2-8°C.

ARCHITECT

SYSTEM

Methotrexate Extended Range Controls

INTENDED USE

The ARCHITECT Methotrexate Extended Range Controls are used to provide assurance of accuracy when performing manual sample dilutions. Refer to the ARCHITECT Methotrexate reagent package insert and ARCHITECT System Operations Manual for additional information.

CONTENTS

2 Bottles (8.0 mL each) of ARCHITECT Methotrexate Extended Range Controls. Controls Y and Z are prepared with USP Grade Methotrexate added to recalcified human plasma. Preservatives: sodium azide and ProClin 950.

The controls are at the following concentrations:

Control	Target Concentration / Range			
	$\mu\text{mol/L}$		$\mu\text{g/mL}$	
	CONC	RANGE	CONC	RANGE
CONTROL Y	50.000	30.000 - 70.000	22.722	13.633 - 31.811
CONTROL Z	500.000	320.000 - 700.000	227.220	145.421 - 318.108

Each laboratory should establish its own concentration ranges for new control lots at each control level. This can be accomplished by assaying a minimum of 20 replicates over several (3-5) days. Sources of variation that can be expected should be included in this study in order to be representative of future system performance. These may include:

- Multiple stored calibrations
- Multiple reagent lots
- Multiple calibrator lots
- Multiple processing modules
- Data points collected at different times of the day
- Multiple technicians performing manual dilution procedure

These results should be applied to your laboratory's quality control practices.

PRECAUTIONS

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

-  **CAUTION:** This product contains human sourced and/or potentially infectious components. Refer to the **CONTENTS** section of this package insert. No known test method can offer complete assurance that products derived from human sources or inactivated microorganisms will not transmit infection. Therefore, all human sourced materials should be considered potentially infectious. It is recommended that these reagents and human specimens be handled in accordance with the OSHA Standard on Bloodborne Pathogens.¹ Biosafety Level 2² or other appropriate biosafety practices^{3,4} should be used for materials that contain or are suspected of containing infectious agents.

- The controls contain recalcified human plasma that was tested and found to be nonreactive for HBsAg, HIV-1 RNA or HIV-1 Ag, anti-HIV-1/HIV-2, and anti-HCV.



Methotrexate

REF 2P49-15

C2P4Q0

611-046 9/14

- The following warnings and precautions apply to these components:
 - Extended Range Controls Y and Z



WARNING: Contains methylisothiazolones and sodium azide.

H317 May cause an allergic skin reaction.

EUH032 Contact with acids liberates very toxic gas.

Prevention

P261 Avoid breathing mist / vapors / spray.

P272 Contaminated work clothing should not be allowed out of the workplace.

P280 Wear protective gloves / protective clothing / eye protection.

Response

P302+P352 IF ON SKIN: Wash with plenty of water.

P333+P313 If skin irritation or rash occurs: Get medical advice / attention.

P362+P364 Take off contaminated clothing and wash it before reuse.

Disposal

P501 Dispose of contents / container in accordance with local regulations.

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

Handling Precautions

- **Caution:** In order to prevent cross contamination, do not remove dropper tips from the ARCHITECT Methotrexate Extended Range Control bottles. Use caution when handling control bottles and caps.

STORAGE

- ARCHITECT Methotrexate Extended Range Controls are stable until the expiration date when stored and handled as directed.
- Do not use past expiration date.
- ARCHITECT Methotrexate Extended Range Controls must be stored at 2-8°C in an upright position and may be used immediately after removal from 2-8°C storage.

2-8°C

QUALITY CONTROL PROCEDURES

The recommended control requirement for the ARCHITECT Methotrexate assay is that a single sample of each Low, Medium, and High Control be tested once every 24 hours each day of use. It is recommended that Control Y and Control Z be diluted and tested with diluted samples. For detailed dilution procedure instructions and quality control, refer to the ARCHITECT Methotrexate reagent package insert, Specimen Dilution Procedures section.

If your laboratory quality control procedures require more frequent use of controls to verify test results, follow those procedures. Additional controls may be tested in conformance with local, state, and/or federal regulations or accreditation requirements and your laboratory's quality control policy.

The control values must be within the acceptable ranges specified in the control package insert. If a diluted control is out of its specified range, the associated specimen dilution test results are invalid and must be retested.

en
Methotrexate
2P40-15
4Q0
1/14
nts:

PREPARATION FOR USE

The ARCHITECT Methotrexate Extended Range Controls may be used immediately after removal from 2-8°C storage.

Mix the controls by gentle inversion before use.

The ARCHITECT Methotrexate Control Y and Control Z must be diluted per the ARCHITECT Methotrexate reagent package insert, Specimen Dilution Procedures section, and then run as controls with diluted samples.

- Replace pipette tips between serial dilution steps.
- Replace gloves if contamination is suspected.
- After each use, tightly close the caps and return the controls to 2-8°C storage.
- For information on ordering controls, refer to the ARCHITECT System Operations Manual, Section 5.
- To troubleshoot control values that fall outside the control range, refer to the ARCHITECT System Operations Manual, Section 10.

BIBLIOGRAPHY

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

ARCHITECT is a trademark of Abbott Laboratories in various jurisdictions. All trademarks are property of their respective owners.

 **ABBOTT**
Max-Planck-Ring 2
65205 Wiesbaden
Germany
+49-6122-580



PRODUCED FOR ABBOTT BY

Fujirebio Diagnostics Inc.,
Malvern, PA 19355, USA

DISTRIBUTED IN THE USA BY

Abbott Laboratories
Abbott Park, IL 60064 USA

September 2014
©2014 Abbott Laboratories



Key to Symbols



Caution



Consult instructions for use



Manufacturer



Store at 2-8°C



Use by/Expiration date

CONC

Concentration

CONTAINS: AZIDE

Contains sodium azide. Contact with acids liberates very toxic gas.

CONTROL Y **CONTROL Z**

Controls Y and Z

DISTRIBUTED IN THE USA BY

Distributed in the USA by

GTIN

Global Trade Item Number

INFORMATION FOR USA ONLY

Information needed for United States of America only

IVD

In Vitro Diagnostic Medical Device

LOT

Lot Number

PRODUCED FOR ABBOTT BY

Produced for Abbott by

PRODUCT OF USA

Product of USA

RANGE

Range

REF

List Number

Rx ONLY

For use by or on the order of a physician only (applicable to USA classification only)

WARNING: SENSITIZER

Warning: May cause an allergic reaction.

ADDENDUM for Russia

to the package insert of ARCHITECT[®] Methotrexate Extended Range Controls

SHIPPING CONDITIONS

ARCHITECT[®] Methotrexate Extended Range Controls should be shipped in accordance with the storage requirements mentioned in the package insert: vertical position of reagent bottles, shipping temperature under 2-8°C.

WARRANTY OBLIGATIONS

The manufacturer guarantees the quality of the valid results of the test for the period of time mentioned on the package label as expiry date. This date correspond to 8 months from the date of Extended Range Controls manufacturing on condition that all requirements of this package insert are followed including the storage of ARCHITECT[®] Methotrexate Extended Range Controls under 2-8°C.

ARCHITECT

SYSTEM

ru

Methotrexate

REF 2P49

B2P49R

G0-2382/R03

См. выделенные изменения
Ревизия: декабрь 2014 г.

Methotrexate

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

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

Используемые символы

	См. инструкции по использованию.	MICROPARTICLES	Микрочастицы
	Производитель	MULTI-ASSAY MANUAL DILUENT	Мультитестовый ручной разбавитель
	Хранить при температуре 2-8°C	PRE-TRIGGER SOLUTION	Претриггерный раствор
	Достаточно для	PRODUCED FOR ABBOTT BY	Произведено для Abbott
	Использовать до/ Срок годности	PRODUCT OF USA	Произведено в США
ASSAY SPECIFIC DILUENT	Разбавитель теста	REACTION VESSELS	Реакционные ячейки
CONJUGATE	Конъюгат	REAGENT LOT	Номер серии реагента
CONTAINS: CYANATE	Содержит тиоцианат натрия. При контакте с кислотами высвобождается высокотоксичный газ.	REF	Каталожный номер
CONTROL NO.	Номер контроля	REPLACEMENT CAPS	Сменные крышечки
GTIN	Глобальный номер товара	Rx ONLY	Для использования медицинским работником/ по назначению врача (классификация США)
INFORMATION FOR USA ONLY	Информация только для США	SAMPLE CUPS	Чашечки для образцов
RVB	Медицинское изделие для диагностики <i>In Vitro</i>	SEPTUM	Мембрана
LOT	Номер серии	SN	Серийный номер
		TRIGGER SOLUTION	Триггерный раствор
		WARNING: SENSITIZER	Предупреждение: Может вызывать аллергическую реакцию.
		WASH BUFFER	Промывочный буфер

 Abbott

НАЗВАНИЕ

ARCHITECT Methotrexate

НАЗНАЧЕНИЕ

Тест ARCHITECT Methotrexate является хемилюминесцентным иммуноанализом на микрочастицах (CMIA) для количественного определения метотрексата в сыворотке и плазме крови человека на системе ARCHITECT iSystem с поддержкой протокола STAT. Полученные значения используются в рамках мониторинга уровней метотрексата с целью проведения надлежащей терапии.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ТЕСТА

Метотрексат (MTX, аметоптерин) является фолатным антиметаболитом. Аналог аминоптерина, синтезируемого из фолиевой кислоты. Молекулярное строение метотрексата отличается от фолиевой кислоты наличием гидроксильной группы вместо 4-аминогруппы в кольце птеридина и отсутствием метильной группы в N положении.

Метотрексат - противоопухолевый препарат, используемый в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами или индивидуально, для лечения лейкемии и других заболеваний.^{1,2} Относительно низкие дозы метотрексата применяются в лечении доброкачественных заболеваний, таких как псориаз в тяжелой форме, астма, ревматоидный артрит, саркоидоз, а также в ходе трансплантационной терапии.³⁻⁸ Метотрексат в средних и высоких дозах в сочетании с последующим применением Лейковорина в качестве детоксикационного препарата успешно используется в лечении остеогенной саркомы, лейкемии, неходжкинской лимфомы, а также рака легких и груди.⁹⁻¹³

Мониторинг уровней метотрексата проводится в целях исключения ярковыраженных токсических побочных эффектов при применении лекарственного вещества, а также для установления начала терапии с применением детоксикационного препарата. Побочные эффекты при применении метотрексата включают в себя миелосупрессию, стоматит, тошноту, рвоту, конвульсии, изменения в печени и почках, анемию, лейкопению, тромбопению, остеопороз, нейротоксичность и лейкоэнцефалопатию.² Показаний к мониторингу метотрексата в низких дозах на данный момент не выявлено.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ПРОЦЕДУРЫ

Тест ARCHITECT Methotrexate является одноступенчатым иммуноанализом для количественного определения метотрексата в сыворотке и плазме крови человека с использованием технологии CMIA с гибкими протоколами анализа, известной как Chemiflex.

Образец, парамагнитные микрочастицы, сенсibilизированные антителами к метотрексату, разбавитель теста и меченый акридином конъюгат метотрексата смешиваются для создания реакционной смеси. Микрочастицы, сенсibilизированные антителами к метотрексату, связываются с метотрексатом в клиническом образце и с меченым акридином конъюгатом. После промывки в реакционную смесь вносятся претриггерный и триггерный растворы. Получаемая в результате хемилюминесцентная реакция измеряется в относительных световых единицах (RLU). Между количеством метотрексата в образце и RLU, выявленных оптической системой ARCHITECT iSystem, существует обратная зависимость.

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

РЕАГЕНТЫ

Набор реагентов, 100 тестов

ARCHITECT метотрексат реагент (ARCHITECT Methotrexate Reagent Kit) (2P49)

- **MICROPARTICLES** 1 флакон (6,6 мл) микрочастиц, сенсibilизированных антителами к метотрексату (мышинными, моноклональными), в MES-буфере с непротеиновыми стабилизаторами. Минимальная концентрация: 0,073% твердых веществ. Консервант: ProClin 300.
- **CONJUGATE** 1 флакон (15,0 мл) меченого акридином конъюгата метотрексата в цитратном буфере с непротеиновыми стабилизаторами. Минимальная концентрация: 22 нг/мл. Консервант: ProClin 300.
- **ASSAY SPECIFIC DILUENT** 1 флакон (5,9 мл) разбавителя теста с содержанием разбавителя на основе физиологического раствора в MES-буфере. Консервант: ProClin 300.

Разбавитель теста

ARCHITECT Multi-Assay Manual Diluent (7D82-50)

- **MULTI-ASSAY MANUAL DILUENT** 1 флакон (100 мл) мультитестового ручного разбавителя ARCHITECT Multi-Assay Manual Diluent, содержащего забуференный фосфатом физиологический раствор. Консервант: противомикробный препарат.

Другие реагенты

ARCHITECT Pre-Trigger Solution

- **PRE-TRIGGER SOLUTION** Претриггерный раствор, содержащий 1,32%-й (вес/объем) перексид водорода.

ARCHITECT Trigger Solution

- **TRIGGER SOLUTION** Триггерный раствор, содержащий 0,35 N гидроксида натрия.

ARCHITECT Wash Buffer

- **WASH BUFFER** Промывочный буфер, содержащий забуференный фосфатом физиологический раствор. Консерванты: противомикробные препараты.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

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

Меры предосторожности

- **ВНИМАНИЕ:** При работе с данным тестом исследуются образцы человека. Все материалы, полученные от человека, следует считать потенциально инфекционными. При работе с ними рекомендуется придерживаться Стандарта по обращению с гемоконтажными патогенами, разработанного Управлением США по охране труда и промышленной гигиене (OSHA).¹⁴ При работе с материалами, которые содержат или могут содержать инфекционные элементы, следует соблюдать требования правил биологической безопасности, уровень 2¹⁵, или использовать другие методы обеспечения биологической безопасности.^{16,17}
- Следующие предупреждения и меры предосторожности относятся к данным компонентам:
 - Микрочастицы
 - Конъюгат



ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: Содержит метилизотиазолон.

H317 Может вызывать аллергическую кожную реакцию.

Предотвращение

P281 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 Если происходит раздражение кожи или появление сыпи: Обратиться к врачу.

P362+P364 Снять загрязненную одежду и выстирать ее перед использованием.

Утилизация

P501 Утилизируйте содержимое / контейнер в соответствии с санитарными нормами РФ (СанПиН 2.1.7.2790-10 от 09.12.2010).

Следующие предупреждения и меры предосторожности относятся к разбавителю теста:



ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:

Содержит метилизотиазолон и тиоцианат натрия.

H317 Может вызывать аллергическую кожную реакцию.

EUN032 При контакте с кислотами высвобождается 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 Если происходит раздражение кожи или появление сыпи: Обратиться к врачу.

P362+P364 Снять загрязненную одежду и выстирать ее перед использованием.

Утилизация

P501 Утилизируйте содержимое / контейнер в соответствии с санитарными нормами РФ (СанПиН 2.1.7.2790-10 от 09.12.2010).

- Паспорта безопасности доступны на сайте www.abbottdiagnostics.com или у местного представителя.
- Подробную информацию о необходимых мерах предосторожности при работе с системой см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 8.

Обращение с реагентами

- Не используйте набор реагентов после истечения срока годности.
- Не смешивайте реагенты одной или разных упаковок.
- Перед первой загрузкой набора реагентов на борт системы необходимо перемешать содержимое флакона с микрочастицами для ресуспендирования микрочастиц, осевших на дно при транспортировке. Инструкции по перемешиванию микрочастиц см. в разделе ПРОЦЕДУРА, Процедура анализа данного вкладыша.
- НЕОБХОДИМО использовать мембраны для предотвращения испарения и контаминации реагента, а также для обеспечения целостности реагента. Правильность результатов анализа не может быть гарантирована, если мембраны не использовались в соответствии с инструкциями данного вкладыша.**
 - Надевайте чистые перчатки при установке мембран на вскрытые флаконы с реагентами, чтобы предотвратить контаминацию.
 - После помещения мембраны на вскрытый флакон с реагентом не переворачивайте флакон, так как это приведет к протечке реагента и может отразиться на результатах анализа.
 - Со временем на поверхности мембраны могут появиться следы высохшей жидкости. Это обычные сухие соли, не влияющие на результаты анализа.
- Подробную информацию о мерах предосторожности при работе с системой см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 7.

Хранение реагентов

-  Набор реагентов ARCHITECT метотрексат реагент (ARCHITECT Methotrexate Reagent Kit) следует хранить в вертикальном положении при температуре 2-8°C. Набор реагентов можно использовать непосредственно после извлечения из места хранения с температурой 2-8°C.
- При соблюдении условий хранения и обращения реагенты сохраняют стабильность в течение всего срока годности.
- Набор реагентов ARCHITECT метотрексат реагент (ARCHITECT Methotrexate Reagent Kit) можно хранить на борту системы ARCHITECT i System не более 30 дней. После 30 дней нахождения на борту набор реагентов необходимо утилизировать. Подробную информацию о мониторинге времени нахождения реагентов на борту системы см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.

- Реагенты можно хранить как на борту, так и вне системы ARCHITECT i System. После извлечения реагентов из системы храните их при температуре 2-8°C (с надетыми мембранами и сменными крышечками) в вертикальном положении. Реагенты, удаленные из системы, рекомендуется хранить в фабричных лотках и упаковках в вертикальном положении. Если флакон с микрочастицами хранился не вертикально (с установленной мембраной) в холодильнике вне системы, набор реагентов должен быть утилизирован.
- Подробную информацию о выгрузке реагентов из системы см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.

Показатели порчи реагентов

Если значение контроля выходит за пределы указанного диапазона, это может свидетельствовать о порче реагентов или ошибках в технологии проведения анализа. Результаты тестов при этом считаются неверными, образцы должны быть протестированы повторно. Может потребоваться проведение повторной калибровки теста. Информацию об устранении неисправностей см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 10.

ПРОЦЕДУРА РАБОТЫ НА АНАЛИЗАТОРЕ

- Перед проведением анализа в систему ARCHITECT i System с поддержкой протокола STAT необходимо установить файл теста ARCHITECT Methotrexate с диска ARCHITECT i System Assay CD-ROM.
- При установке файла теста Methotrexate (MTX) происходит автоматическая установка приложений вычисляемых методик MTX20ug, MTX20uM, MTX400ug, MTX400uM, MTX8000ug и MTX8000uM для проведения расчетов для разведенных образцов. Использование данных вычисляемых методик позволяет исключить ручной ввод факторов разведения.
- Перед началом проведения теста на метотрексат необходимо удалить из системы три вычисляемые методики. Каждая лаборатория должна самостоятельно определять, какие варианты вычисляемых методик необходимо удалить из системы, в соответствии с требованиями по единицам измерения.
 - ЕСЛИ единицей сообщения результатов лаборатории является мкмоль/л, ТОГДА необходимо удалить из системы приложения вычисляемых методик 3030 (MTX20ug), 3031 (MTX400ug) и 3032 (MTX8000ug) в соответствии с инструкциями Руководства по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 2, так как данные приложения не будут применены.
 - ЕСЛИ единицей сообщения результатов лаборатории является мкг/мл, ТОГДА сконфигурируйте параметры анализатора, задав в качестве альтернативной единицы мкг/мл, в соответствии с инструкциями Руководства по эксплуатации системы ARCHITECT, подраздел "Изменение параметра единиц измерения результата" Раздела 2, А ТАКЖЕ удалите из системы приложения вычисляемых методик 3027 (MTX20uM), 3028 (MTX400uM) и 3029 (MTX8000uM) в соответствии с инструкциями Руководства по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 2, так как данные приложения не будут применены.
- Подробные инструкции по установке и удалению, просмотру и изменению параметров анализа содержатся в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 2.
- Подробная информация о заказе приложений вычисляемых методик см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.
- Информацию о распечатке параметров анализа см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.
- Подробное описание процедуры работы с системой см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT.

СБОР ОБРАЗЦА И ПОДГОТОВКА К АНАЛИЗУ

Типы образцов

- Образцы сыворотки или плазмы крови, предназначенные для анализа на метотрексат, необходимо хранить в защищенном от света месте.
- Пробирки для сбора образцов, перечисленные ниже, были исследованы на пригодность к использованию в тесте ARCHITECT Methotrexate. Другие типы пробирок для сбора образцов, включая пробирки с гелевым сепаратором сыворотки, не были исследованы на пригодность к использованию в данном тесте.
 - Сыворотка крови, собранная в пробирки без гелевого сепаратора сыворотки, покрытые силиконом или микропигментированным кремнием в качестве активатора свертывания.
 - Плазма крови человека в пробирках без сепараторного геля
 - Дикалий (K_2) EDTA
 - Натрий гепарин
 - Литий гепарин
- Рабочие характеристики не были установлены для образцов, взятых у трупов, и для иных жидкостей организма кроме сыворотки или плазмы крови.
- В анализаторе не предусмотрена верификация типа образца. Проверка образца на пригодность к анализу входит в обязанности оператора системы.

Состояние образцов

- Образцы сыворотки или плазмы крови человека, предназначенные для анализа на метотрексат, необходимо хранить в защищенном от света месте.
- Не используйте образцы в следующих состояниях:
 - инактивированные нагреванием
 - пулированные
 - сильно гемолизированные
 - с заметной микробной контаминацией
- Чтобы получить правильные результаты, образцы сыворотки и плазмы крови должны быть отделены от фибрина, эритроцитов и других твердых частиц. Образцы сыворотки крови пациентов, получающих антикоагуляционную или тромболитическую терапию, могут содержать фибрин ввиду незаконченного образования сгустков.
- В целях предотвращения перекрестной контаминации используйте одноразовые пипетки или наконечники для пипеток.
 - Производите смену одноразовых пипеток и наконечников для пипеток перед работой с очередным образцом.
 - Производите смену наконечников для пипеток перед каждым этапом серийного разведения образцов пациентов и контролей.
- В случае подозрений на наличие контаминации, смените перчатки.

Подготовка к анализу

- Следуйте указаниям производителя пробирок для сбора образцов сыворотки и плазмы крови. При подготовке образцов к тестированию гравитационного разделения недостаточно.
- Тщательно перемешайте размороженные образцы на вортексе на низкой скорости или перевернув пробирки 10 раз. Визуально оцените образцы. Если наблюдается расслоение или стратификация, продолжайте перемешивание до тех пор, пока образцы не станут визуально однородными. Если перемешивание было проведено не тщательным образом, полученные результаты могут быть несогласованными.
- Для получения согласованных результатов образцы должны быть помещены в центрифужные пробирки и отцентрифугированы при относительной центробежной силе (ОЦС) $\geq 10000 \times g$ в течение 10 минут перед тестированием, если
 - они содержат фибрин, эритроциты или другие твердые частицы,
 - существует необходимость проведения повторного тестирования или
 - они были заморожены и разморожены.

Для тестирования перенесите очищенный образец в чашечку для образцов или вторичную пробирку. В случае центрифугированных образцов с липидным слоем, следует переносить только очищенный материал без липидного слоя.

- Проверьте все образцы на отсутствие в них пузырьков. Удалите пузырьки аппликатором до начала тестирования. Используйте новый аппликатор для каждого образца, чтобы избежать перекрестной контаминации.

Хранение образцов

- Образцы сыворотки или плазмы крови человека, предназначенные для анализа на метотрексат, необходимо хранить в защищенном от света месте.
- Образцы можно хранить со сгустками, эритроцитами или без них.
 - до 1 дня при комнатной температуре или
 - до 2 дней при температуре 2-8°C
- Если тестирование откладывается более чем на 2 дня, удалите из образцов сыворотки или плазмы сгустки или эритроциты и храните при температуре -10°C или ниже.
- Не проводите более 3 циклов заморозки/разморозки.

Транспортировка образцов

- Упаковывайте и маркируйте образцы в соответствии с местными и международными требованиями по транспортировке клинических образцов и инфекционных веществ.
- Рекомендуется удалить из образцов сгустки или эритроциты.
- Транспортируйте при температуре 2-8°C (мокрый лед) или замороженными (сухой лед). Защищайте от света.
- Не храните образцы после истечения срока годности, указанного выше.

ПРОЦЕДУРА

Предоставляемые материалы

- 2P49 ARCHITECT метотрексат реагент (ARCHITECT Methotrexate Reagent Kit)

Необходимые, но не предоставляемые материалы

- ARCHITECT i System
- Файл теста ARCHITECT Methotrexate, доступный на:
 - Диске ARCHITECT i System e-Assay CD-ROM на www.abbottdiagnostics.com
 - Диске ARCHITECT i System Assay CD-ROM
- 2P49-01 ARCHITECT метотрексат калибраторы (ARCHITECT Methotrexate Calibrators) (A-F)
- 2P49-10 ARCHITECT метотрексат контроли (ARCHITECT Methotrexate Controls) (L, M, H и X) или любые другие коммерческие контроли
- 2P49-15 ARCHITECT метотрексат контроли расширенного диапазона (ARCHITECT Methotrexate Extended Range Controls) (Y и Z)
- 7D82-50 ARCHITECT MULTI-ASSAY MANUAL DILUENT
- ARCHITECT PRE-TRIGGER SOLUTION
- ARCHITECT TRIGGER SOLUTION
- ARCHITECT WASH BUFFER
- ARCHITECT REACTION VESSELS
- ARCHITECT SAMPLE CUPS
- ARCHITECT SEPTUM
- ARCHITECT REPLACEMENT CAPS
- Микроцентрифужные пробирки или эквивалентные
- Пипетки или наконечники для пипеток (опционно) для дозирования указанных объемов.

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

Процедура анализа

- Перед загрузкой набора реагентов на борт системы в первый раз необходимо перемешать содержимое флакона с микрочастицами для ресуспендирования микрочастиц, осевших на дно при транспортировке. После загрузки флакона с микрочастицами в первый раз дальнейшего перемешивания не требуется.
 - Переверните флакон с микрочастицами 30 раз.
 - Визуально убедитесь, что микрочастицы во флаконе ресуспендированы. Если микрочастицы все еще пристают к стенкам флакона, продолжайте переворачивать флакон до их полного ресуспендирования.
 - Если микрочастицы не ресуспендируются, НЕ ИСПОЛЬЗУЙТЕ ИХ. Обратитесь к местному представителю компании Abbott.
 - После того как микрочастицы ресуспендировались, поместите мембрану на флакон. Инструкции по помещению мембран на флаконы см. в разделе Обращение с реагентами данного вкладыша.
- Загрузите набор реагентов в систему ARCHITECT i System с поддержкой протокола STAT.
 - Убедитесь, что присутствуют все необходимые для анализа реагенты.

- Проверьте наличие мембран на всех флаконах с реагентами. При необходимости закажите калибровку.
 - Информацию о заказе калибровок см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHTECT, Раздел 6.
 - Закажите тесты.
 - Информацию о заказе образцов пациентов и контролей и общих операционных процедурах см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHTECT, Раздел 5.
 - Минимальный объем образца в чашечке для образцов рассчитывается системой и распечатывается в отчете по списку заказов. Чтобы минимизировать эффекты испарения, перед проведением теста убедитесь, что в чашечке имеется достаточный объем образца. Максимальное число повторов из одной чашки для образца составляет 10 повторов.
 - Приоритетные образцы:
 - Объем образца для первого теста: 60 мкл
 - Объем образца для каждого дополнительного теста на метотрексат из той же чашечки для образца: 10 мкл
 - ≤ 3 часов на борту системы:
 - Объем образца для первого теста: 150 мкл
 - Объем образца для каждого дополнительного теста на метотрексат из той же чашечки для образца: 10 мкл
 - > 3 часов на борту системы: Замените на свежий образец (образцы пациента, контроля и калибраторы).
 - При использовании первичных или аликвотных пробирок используйте мерную метку образца для обеспечения достаточного объема образца пациента.
 - Подготовьте ARCHTECT метотрексат калибраторы (ARCHTECT Methotrexate Calibrators) и ARCHTECT метотрексат контроли (ARCHTECT Methotrexate Controls).
 - Перемешайте калибраторы и контроли, аккуратно переворачивая флаконы, перед использованием.
 - Держите флаконы вертикально и добавляйте калибраторы и контроли в рекомендованных объемах в соответствующие чашечки для образцов.
 - Рекомендованные объемы:
 - для каждого калибратора (A-F): 5 капель
 - для каждого контроля (Низкий, Средний и Высокий): 5 капель
 - Загрузите образцы.
 - Подробную информацию о загрузке образцов см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHTECT, Раздел 5.
 - Выберите РАБОТА.
 - Для достижения оптимальных рабочих характеристик важно следовать стандартным процедурам технического обслуживания, приведенным в Руководстве по эксплуатации системы ARCHTECT, Раздел 9. Если правила работы в вашей лаборатории требуют более частого технического обслуживания, следуйте принятой практике.
- Процедуры разведения образцов**
- Образцы с концентрацией метотрексата, превышающей 1,500 мкмоль/л (0,682 мкг/мл), помечаются флажком "> 1.500 μmol/L" (> 0.682 μg/mL) и должны быть разведены в соответствии с Процедурой ручного разведения.
- Примечание:** Образцы с высокими концентрациями метотрексата могут помечаться следующим флажком с кодом ошибки: "1232/ Невозможно рассчитать результат, конечное считывание ОСЕ за пределами диапазона самого высокого калибратора". Разведите образец пациента в соответствии с Процедурой ручного разведения, приведенной ниже, и повторите анализ с использованием соответствующих вычисляемых методов.
- Внимание:** Во избежание перекрестной контаминации не удаляйте наконечники-дозаторы с флаконов ARCHTECT метотрексат контролей (ARCHTECT Methotrexate Controls). Соблюдайте осторожность при работе с флаконами контролей и крышечками.
 - Производите смену наконечников для пипеток перед работой с очередным образцом пациента и контроля, а также перед каждым этапом серийного разведения.
- Процедура ручного разведения**
- Рекомендуемое разведение для теста ARCHTECT Methotrexate составляет 1:20. Образцы можно разводить серийно до 3 раз (1:20, 1:400 и 1:8000).
 - Если требуется разведение образца, выполните анализ одного повтора Среднего контроля, разведенных контролей X, Y и Z и разведенных образцов.

- Тестироваться будут все образцы, выделенные ниже **жирным шрифтом**. Некоторые пробирки предназначены только для использования на промежуточных этапах процедуры серийного разведения и тестироваться не будут.

Примечание: Для всех ручных разведений:

Разбавитель = Мультифакторный ручной разбавитель
ARCHTECT Multi-Assay Manual Diluent
ФР = фактор разведения

Серийное разведение образца > 1,500 мкмоль/л (> 0,682 мкг/мл)

- Промаркируйте 3 микроцентрифужные пробирки для использования в разведении образца:
 - Пробирка №1 ФР=20
 - Пробирка №2 ФР=400
 - Пробирка №3 ФР=8000
- Добавьте 950 мкл разбавителя в каждую из 3 пробирок.
- Добавьте 50 мкл образца пациента в Пробирку №1.
 - а. Смешайте, вортиксуя образец в течение 10-30 секунд.
 - б. Пробирка №1 ФР=20 готова к тестированию.
- Отберите 50 мкл из Пробирки №1 (этап 3б) и добавьте в Пробирку №2.
 - а. Смешайте, вортиксуя образец в течение 10-30 секунд.
 - б. Пробирка №2 ФР=400 готова к тестированию.
- Отберите 50 мкл из Пробирки №2 (этап 4б) и добавьте в Пробирку №3.
 - а. Смешайте, вортиксуя образец в течение 10-30 секунд.
 - б. Пробирка №3 ФР=8000 готова к тестированию.

Серийное разведение контролей X, Y и Z

- Промаркируйте 6 микроцентрифужных пробирок для использования в разведении контролей:
 - Пробирка X ФР=20
 - Пробирка Y1
 - Пробирка Y2 ФР=400
 - Пробирка Z1
 - Пробирка Z2
 - Пробирка Z3 ФР=8000

Примечание: Тестироваться будут только пробирки, промаркированные обозначением "ФР".

- Добавьте 950 мкл разбавителя в каждую из 6 пробирок.
- Добавьте 5 капель Контроля X в отдельную пробирку.
 - а. Отберите 50 мкл Контроля X из данной пробирки и добавьте в Пробирку X ФР=20.
 - б. Смешайте, вортиксуя образец в течение 10-30 секунд.
 - с. Пробирка X ФР=20 готова к тестированию.
- Добавьте 5 капель Контроля Y в отдельную пробирку.
 - а. Отберите 50 мкл Контроля Y из данной пробирки и добавьте в Пробирку Y1.
 - б. Смешайте, вортиксуя образец в течение 10-30 секунд.
 - с. Пробирка Y1 тестироваться не будет.
- Отберите 50 мкл из Пробирки Y1 (этап 9с) и добавьте в пробирку Y2 ФР=400.
 - а. Смешайте, вортиксуя образец в течение 10-30 секунд.
 - б. Пробирка Y2 ФР=400 готова к тестированию.
- Добавьте 5 капель Контроля Z в отдельную пробирку.
 - а. Отберите 50 мкл Контроля Z из данной пробирки и добавьте в Пробирку Z1.
 - б. Смешайте, вортиксуя образец в течение 10-30 секунд.
 - с. Пробирка Z1 тестироваться не будет.
- Отберите 50 мкл из Пробирки Z1 (этап 11с) и добавьте в Пробирку Z2.
 - а. Смешайте, вортиксуя образец в течение 10-30 секунд.
 - б. Пробирка Z2 тестироваться не будет.
- Отберите 50 мкл из Пробирки Z2 (этап 12б) и добавьте в Пробирку Z3 ФР=8000.
 - а. Смешайте, вортиксуя образец в течение 10-30 секунд.
 - б. Пробирка Z3 ФР=8000 готова к тестированию.

- Протестируйте Средний контроль, Контроль X (разведение 1:20), Контроль Y (разведение 1:400) и Контроль Z (разведение 1:8000). См. соответствующие таблицы ниже.

- Тестируйте разведенные образцы пациентов с использованием файлов приложений вычисляемых методов в соответствии с указаниями в нижеприведенных таблицах.

- Для единиц измерения результатов, сообщаемых в мкмоль/л:

Для заказа	Файл теста
• Средний контроль (для оценки достоверности результатов)	MTX
• Контроль X (разведение 1:20)	MTX20uM*
• Образец пациента (разведение 1:20)	
• Контроль Y (разведение 1:400)	MTX400uM*
• Образец пациента (разведение 1:400)	
• Контроль Z (разведение 1:8000)	MTX8000uM*
• Образец пациента (разведение 1:8000)	

*Примечание: Не вводите фактор ручного разведения в экран заказа. Файл теста рассчитывает результат на основе соответствующего фактора разведения.

- Для единиц измерения результатов, сообщаемых в мкг/мл:

Для заказа	Файл теста
• Средний контроль (для оценки достоверности результатов)	MTX
• Контроль X (разведение 1:20)	MTX20ug*
• Образец пациента (разведение 1:20)	
• Контроль Y (разведение 1:400)	MTX400ug*
• Образец пациента (разведение 1:400)	
• Контроль Z (разведение 1:8000)	MTX8000ug*
• Образец пациента (разведение 1:8000)	

*Примечание: Не вводите фактор ручного разведения в экран заказа. Файл теста рассчитывает результат на основе соответствующего фактора разведения.

- ЕСЛИ результаты получены в 2 разведениях одного образца пациента, ТОГДА сообщайте результат с самым низким фактором разведения в соответствии с указаниями в нижеприведенных таблицах.

- Для единиц измерения результатов, сообщаемых в мкмоль/л:

Если результаты получены в	Тогда сообщайте результат, полученный в
MTX20uM и MTX400uM	MTX20uM
MTX400uM и MTX8000uM	MTX400uM

- Для единиц измерения результатов, сообщаемых в мкг/мл:

Если результаты получены в	Тогда сообщайте результат, полученный в
MTX20ug и MTX400ug	MTX20ug
MTX400ug и MTX8000ug	MTX400ug

Примечание: Если ваша лаборатория использует "Отчет по результатам", то рассчитанный результат отображается рядом с данными о штативе/позиции (Ш / П). См. пример результата, обведенный ниже. НЕ СООБЩАЙТЕ результат, отображаемый рядом с пунктом "Составный тест MTX".

Ш / П	Результат	Единицы	Диапазон	Флажки	Код
A765/3	27.200	umol/L			
Модуль	Составный тест	Результат	Флажки		
1	MTX	0.068 umol/L			

Калибровка

- Протестируйте калибраторы A-F в дубле. Калибраторы должны иметь приоритетную загрузку.
- Оценка калибровки проводится путем анализа одного образца ARCHITECT метотрексат контроля низкого, среднего и высокого уровней (ARCHITECT Methotrexate Low, Medium, High Control). Убедитесь, что значения контролей находятся в пределах соответствующих допустимых значений, указанных во вкладыше.
- Диапазон калибровки: от 0,000 до 1,500 мкмоль/л (от 0,000 до 0,682 мкг/мл)

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

- Используется набор реагентов с новым номером серии или
- Значения контролей выходят за рамки диапазона допустимых значений.
- Более подробное описание процедуры калибровки см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 6.

ПРОЦЕДУРЫ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА

Рекомендуемые требования по исследованию контроля для работы с тестом ARCHITECT Methotrexate заключаются в тестировании по одному образцу Низкого, Среднего и Высокого контролей каждые 24 часа, то есть каждые сутки эксплуатации. Рекомендуется проводить разведение и тестирование контролей X, Y и Z вместе с разведенными образцами.

Подробные инструкции по процедуре разведения и контроля качества см. в разделе ПРОЦЕДУРА, Процедуры разведения образцов данного вкладыша.

Соблюдайте правила, установленные в вашей лаборатории, если они требуют более частого использования контролей для проверки результатов тестов.

Допускается использование дополнительных контролей в соответствии с местными и/или государственными правилами, требованиями аккредитации, сертификационными требованиями и внутренними правилами лаборатории по обеспечению качества.

Каждая лаборатория должна устанавливать собственные диапазоны допустимых значений контроля для мониторинга приемлемых рабочих характеристик теста. Если значение контроля выходит за рамки установленного диапазона, результаты сопряженных тестов следует считать недействительными. Образцы необходимо протестировать повторно. Может потребоваться повторная калибровка анализа.

Если значение разведенного контроля выходит за рамки установленного диапазона, результаты сопряженных тестов разведенных образцов следует считать недействительными. Необходимо провести повторную подготовку образцов и контролей. См. раздел ПРОЦЕДУРА, Процедуры разведения образцов данного вкладыша.

Подтверждение заявленных характеристик теста

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

Тест ARCHITECT Methotrexate принадлежит к методологической группе 6.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Расчет

Для получения калибровочной кривой в тесте ARCHITECT Methotrexate используется четырехпараметрический логистический метод аппроксимации кривой (4PLC, Y-единица массы).

Альтернативные единицы измерения результата

- Установленной по умолчанию единицей измерения результатов в тесте ARCHITECT Methotrexate является мкмоль/л.
- При установке альтернативных единиц измерения (мкг/мл) фактор конверсии, используемый системой, составит:
- Формула пересчета:

$$(\text{Концентрация в мкмоль/л}) \times (0,45444) = \text{мкг/мл}$$

Флажки

Результаты некоторых тестов могут сопровождаться информацией в поле "Флажки". Информация о разновидностях флажков, которые могут появляться в этом поле, содержится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.

Интервал измерения

Интервал измерения определяется как диапазон значений в мкмоль/л, который находится в пределах приемлемых рабочих характеристик неразведенного образца по воспроизводимости и отклонению. Для верификационных исследований, описанных в данном вкладыше, был установлен диапазон от 0,040 мкмоль/л (Предел количественного определения - ПКО) до 1,500 мкмоль/л (от 0,018 до 0,682 мкг/мл).

ОГРАНИЧЕНИЯ ПРОЦЕДУРЫ

- Не используйте для сбора образцов пробирки с сепараторным гелем.
- Образцы, предназначенные для анализа на метотрексат, необходимо хранить в защищенном от света месте.

Результаты теста можно использовать или в случаях, когда результаты теста не соответствуют клинической картине, рекомендуется проведение дополнительного тестирования.

Образцы пациентов, принимающих глюкарпидазу (карбоксипептидаза G₂) в качестве детоксикационного препарата на фоне терапии высокими дозами метотрексата, не должны исследоваться в тесте ARCHTECT Methotrexate в течение по меньшей мере 48 часов после последнего приема глюкарпидазы.¹⁸ Данные образцы имеют высокие сывороточные уровни 4-[[2,4-диамино-6-(птеридинил)метил]-метиламино]-бензойной кислоты (DAMPA) как результат метаболизма метотрексата, запущенного глюкарпидазой.¹⁹ DAMPA перекрестно реагирует с антителами метотрексата в данном тесте. Клинические онкологи должны уведомлять лабораторию о приеме пациентом глюкарпидазы.²⁰

- Аминоптерины синтезируются из фолиевой кислоты и перекрестно реагируют с антителами метотрексата в данном тесте.
- Образцы, полученные от пациентов, которые принимали лекарственные препараты, изготовленные из моноклональных мышиных антител, в диагностических или терапевтических целях, могут содержать человеческие антитела против мышиных антител (НАМА).²¹ Данные образцы могут демонстрировать аномальные значения при анализе в тестах, подобных ARCHTECT Methotrexate, использующих моноклональные мышиные антитела. Для постановки диагноза может потребоваться дополнительная информация.
- Гетерофильные антитела в сыворотке крови человека могут вступать в реакцию с иммуноглобулинами реагентов, препятствуя иммуноанализу *in vitro*.²² Пациенты, находящиеся в привычном контакте с животными либо с продуктами из сыворотки крови животных, наиболее часто подвергаются подобному взаимодействию. Результаты анализа подобных образцов могут демонстрировать аномальные значения. Для постановки диагноза может потребоваться дополнительная информация.

ОЖИДАЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Не было установлено однозначной прямой связи между уровнями метотрексата в сыворотке крови и эффективностью противоопухолевой терапии, однако была установлена необходимость поддержания метотрексата на определенном уровне ниже 0,02 мкмоль/л для продолжения синтеза ДНК.²³ Была продемонстрирована корреляция между концентрацией метотрексата в сыворотке крови и продолжительностью воздействия на опухолевые клетки для прогнозирования токсичности при использовании метотрексата.

В результате приема высоких доз метотрексата с последующими применением Лейковорина в качестве детоксикационного препарата было установлено, что наибольшему токсическому риску подвержены пациенты с концентрацией метотрексата за 24 часа до тестирования >10 мкмоль/л, за 48 часов до тестирования >1,0 мкмоль/л и за 72 часа до тестирования > 0,1 мкмоль/л.²⁴

Типичными проявлениями токсического воздействия является миелосупрессия, стоматит, тошнота, рвота, конвульсии, изменения в печени и почках.² Также сообщалось о связи анемии, лейкопении, тромбоцитопении, остеопороза, мукозальных поражений и поражений кожи с летальным исходом. Проявления токсического воздействия при приеме метотрексата также включают в себя нейротоксичность и лейкоэнцефалопатию.²

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ РАБОЧИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Данные, представленные в разделе **СПЕЦИФИЧЕСКИЕ РАБОЧИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ**, были получены с использованием системы ARCHTECT i 2000^{SR}.

Результаты анализов, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться от приведенных данных.

Воспроизводимость

Тест ARCHTECT Methotrexate разработан так, чтобы воспроизводимость составляла ≤ 7,5% КВ для образцов с концентрацией метотрексата в диапазоне от 0,040 мкмоль/л до ≤ 12,500 мкмоль/л и ≤ 10% КВ для образцов с концентрациями метотрексата > 12,500 мкмоль/л.

Исследование проводилось в соответствии с рекомендациями документа EP5-A2 Национального комитета клинических лабораторных стандартов (National Committee for Clinical Laboratory Standards, NCCLS).²⁵ Были исследованы ARCHTECT метотрексат контроли (ARCHTECT[®] Methotrexate Controls), ARCHTECT метотрексат контроли расширенного диапазона (ARCHTECT Methotrexate Extended Range Controls), панели с 5 уровнями сыворотки крови человека (панели 1, 3 и 5-7) и панели с 2 уровнями плазмы крови человека (панели 2 и 4). Все образцы были исследованы в 2 повторах 2 раза в разное время суток на протяжении 20 дней. Были проведены дополнительные повторы исследования панелей 6 и 7 для оценки воспроизводимости теста при измерении значений границ интервалов. Данные исследования суммированы в нижеприведенной таблице.

Образец	Кол-во	Среднее (мкмоль/л)	Внутри серии		Внутри лаборатории (Общее)	
			СКО	%КВ	СКО	%КВ
Низкий контроль	80	0,072	0,0023	3,2	0,0029	4,0
Средний контроль	80	0,436	0,0134	3,1	0,0148	3,4
Высокий контроль	80	0,949	0,0401	4,2	0,0402	4,2
Контроль X	80	10,011	0,4060	4,1	0,4642	4,6
Контроль Y	80	55,645	1,9365	3,5	2,4197	4,4
Контроль Z	80	554,900	20,0998	3,6	39,0768	7,0
Панель 1	80	0,065	0,0026	4,1	0,0029	4,6
Панель 2	80	0,101	0,0044	4,4	0,0053	5,3
Панель 3	80	1,103	0,0475	4,3	0,0547	5,0
Панель 4	80	7,966	0,2683	3,4	0,3084	3,9
Панель 5	80	1679,100	60,8687	3,6	83,4626	5,0
Панель 6	160	0,047	0,0020	4,4	0,0025	5,4
Панель 7	160	1,347	0,0554	4,1	0,0590	4,4

Выход

Тест ARCHTECT Methotrexate разработан так, чтобы иметь среднее значение выхода 100 ± 10% для образцов с концентрацией метотрексата от 0,040 мкмоль/л до 1,500 мкмоль/л.

Исследование было проведено с использованием 5 образцов сыворотки крови и 5 образцов плазмы крови с добавлением известного количества метотрексата для достижения образцами значений в измерительном интервале теста. Концентрация метотрексата определялась с использованием теста ARCHTECT Methotrexate, после чего рассчитывался итоговый процент выхода. Средний процент выхода составил 97% для образцов сыворотки крови и 98% для образцов плазмы крови.

Линейность

Тест ARCHTECT Methotrexate разработан так, чтобы иметь отклонение от линейности ± 10% для образцов с концентрацией метотрексата от 0,040 мкмоль/л до 1,500 мкмоль/л.

Исследование было выполнено в соответствии с рекомендациями документа EP6-A NCCLS.²⁶ Была произведена гравиметрическая подготовка порций разведений сыворотки и плазмы крови с концентрацией метотрексата от 0,010 мкмоль/л до 2,001 мкмоль/л и их оценка. Наблюдаемое отклонение от линейности составило ± 10% для образцов с концентрацией от 0,040 мкмоль/л до 1,500 мкмоль/л. Было выполнено дополнительное исследование с использованием образцов сыворотки и плазмы крови с концентрациями метотрексата в диапазоне от 1,2 мкмоль/л до 2500 мкмоль/л. Образцы были подготовлены гравиметрически и разведены путем серийных разведений в пропорции 1:20 для соответствия измерительному интервалу теста с использованием ручного разбавителя ARCHTECT Multi-Assay Manual Diluent. Регрессия протестированных концентраций метотрексата продемонстрировала линейность по всему диапазону измерительного интервала.

Чувствительность

Предел количественного определения (ПКО)

Тест ARCHITECT Methotrexate разработан так, чтобы иметь предел количественного определения (ПКО) $\leq 0,040$ мкмоль/л.

Было проведено исследование в соответствии с рекомендациями документа EP17-A2 Института клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI),²⁷ в ходе которого были протестированы 4 образца с нулевыми уровнями метотрексата и 8 образцов с низкими уровнями метотрексата (приблизительные концентрации: 0,010, 0,020, 0,030, 0,040, 0,050, 0,080, 0,100 и 0,200 мкмоль/л). Данные образцы были протестированы в 6 отдельных сериях в течение 4 дней с использованием 2 серий реагента и 2 анализаторов. ПКО определено как минимальное количество аналита в образце, которое может быть точно количественно установлено при общей допустимой ошибке $< 25\%$. ПКО теста ARCHITECT Methotrexate составляет 0,020 мкмоль/л.

Предел холостой пробы и Предел обнаружения

В ходе вышеуказанного исследования были установлены Предел холостой пробы (ПХП) и Предел обнаружения (ПО). ПХП составил 0,005 мкмоль/л. ПКО составил 0,009 мкмоль/л.

Интерференция

Потенциально интерферирующие лекарственные вещества

Было проведено исследование в соответствии с рекомендациями документа EP7-A2 CLSI.²⁸ В ходе исследования была проведена оценка потенциально интерферирующих лекарственных веществ с целью установления интерференции с концентрацией метотрексата в тесте ARCHITECT Methotrexate. В концентрации метотрексата были добавлены нижеперечисленные лекарственные вещества в точках принятия клинического решения около 0,050 мкмоль/л и 1,000 мкмоль/л. Образцы были протестированы и концентрации метотрексата в протестированных образцах с добавлением лекарственных веществ были сравнены с референсными образцами. В тесте ARCHITECT Methotrexate не было выявлено перекрестной реактивности с основным метаболитом 7-гидроксиметотрексатом.

Лекарственные вещества были протестированы в концентрации 1000 мкмоль/л, за исключением отдельных случаев. Данные исследования суммированы в нижеприведенной таблице.

Лекарственные вещества аминоптерин и DAMPA были также протестированы в сыворотке крови при концентрации в 1000 мкмоль/л без метотрексата. Перекрестная реактивность составила 61% и 46% соответственно.

Потенциально интерферирующие лекарственные вещества	% Перекрестной реактивности ^a	
	Концентрация метотрексата 0,050 мкмоль/л	1,000 мкмоль/л
Адриамицин	0	0
Аминоптерин (5 мкмоль/л)	43	72
Циклофосфамид (1500 мкмоль/л)	0	0
Цитозин	0	0
DAMPA (5 мкмоль/л)	46	83
Дигидрофолиевая кислота	0	0
5-Фторурацил (3000 мкмоль/л)	0	0
Фолиевая кислота	0	0
Фолиевая кислота (Лейковорин)	0	0
7-Гидроксиметотрексат	0	0
6-Меркаптопурин	0	0
Метоптерин	0	0
5-Метилтетрагидрофолиевая кислота	0	0
DL-6-метил-5,6,7,8-тетрагидроптерин	0	0
Преднизолон	0	0
Пириметамин	0	0
Сульфаметоксазол (1600 мкмоль/л)	0	0
Тетрагидрофолиевая кислота	0	0
Триамтерен	0	0
Триметоприм	0	0
Винбластин	0	0
Винкристин	0	0

^a перекрестной реактивности = $\frac{\text{Средняя концентрация теста} - \text{Средняя концентрация контроля}}{\text{Терапевтическая концентрация}} \times 100$

^b Самое высокое значение концентрации, количественный подсчет которой был возможен, составило 5 мкмоль/л.

Потенциально-интерферирующие вещества

Было проведено исследование в соответствии с рекомендациями документа EP7-A2 CLSI.²⁸ В ходе исследования была проведена оценка потенциально интерферирующих веществ с целью установления интерференции с концентрацией метотрексата в тесте ARCHITECT Methotrexate. В концентрации метотрексата были добавлены нижеперечисленные вещества в точках принятия клинического решения около 0,050 мкмоль/л и 1,000 мкмоль/л. Образцы были протестированы и концентрации метотрексата в протестированных образцах с добавлением лекарственных веществ были сравнены с референсными образцами. Данные исследования суммированы в нижеприведенной таблице.

Потенциально интерферирующее вещество	Концентрация интерферента	% разницы ^a	
		Концентрация метотрексата 0,050 мкмоль/л	1,000 мкмоль/л
Билирубин (неконъюгир.)	60 мг/дл	4	4
Билирубин (конъюгир.)	60 мг/дл	2	3
Холестерин	700 мг/дл	4	3
Гемоглобин	1000 мг/дл	4	-3
Человеческие антитела против мышечных антител	1500 нг/мл	6	3
Моноклональные IgM	0,386 г/дл	7	-5
Ревматоидный фактор	1500 МЕ/мл	-4	8
Общий белок (альбумин)	12 г/дл	-7	-6
Общий белок (гамма глобулин)	12 г/дл	-5	-6
Триглицериды	3000 мг/дл	4	-3
Мочевая кислота	30 мг/дл	-4	2

^a % разницы = $\frac{\text{Средняя концентрация теста} - \text{Средняя концентрация контроля}}{\text{Средняя концентрация контроля}} \times 100$

Сравнение методов

Тест ARCHITECT Methotrexate разработан так, чтобы иметь наклон $1,00 \pm 0,10$ и коэффициент корреляции (r) $\geq 0,95$ для образцов с концентрацией метотрексата в диапазоне от 0,040 мкмоль/л до 1,000 мкмоль/л при сравнении с методом TDx и для образцов с концентрацией метотрексата в диапазоне от 0,040 мкмоль/л до 1,500 мкмоль/л при сравнении с методом жидкой хроматографии-тандемной масс-спектрометрии (LC/MS/MS).

Были проведены сравнительные исследования теста ARCHITECT Methotrexate с методом TDx Methotrexate и LC/MS/MS. Исследования проводились с использованием образцов сыворотки крови методом регрессивного анализа Passing-Bablok в соответствии с рекомендациями документа EP9-A3 CLSI²⁹. Данные, полученные в исследовании, приведены в таблицах ниже, включая данные анализа образцов, требующих разведения, с концентрациями, превышающими измерительный интервал теста.

ARCHITECT Methotrexate в сравн. с TDx Methotrexate (N = 86)

Диапазон концентрации (мкмоль/л)	Коэф. корр. (r)	Пересеч.	95% ДИ ^a	Наклон	95% ДИ ^a
ARCHITECT TDx	0,9962	0,005	(0,001, 0,009)	0,946	(0,924, 0,970)

^a ДИ = Доверительный интервал

ARCHITECT Methotrexate в сравн. с LC/MS/MS (N = 101)

Диапазон концентрации (мкмоль/л)	Коэф. корр. (r)	Пересеч.	95% ДИ ^a	Наклон	95% ДИ ^a
ARCHITECT LC/MS/MS	0,9960	0,016	(0,011, 0,022)	0,923	(0,906, 0,944)

^a ДИ = Доверительный интервал

ARCHITECT Methotrexate в сравн. с TDx Methotrexate (N = 119)

Диапазон концентрации (мкмоль/л)	Коэф. корр. (r)	Пересеч.	95% ДИ ^a	Наклон	95% ДИ ^a
ARCHITECT TDx	0,9983	-0,004	(-0,007, -0,001)	1,016	(0,995, 1,037)

^a ДИ = Доверительный интервал

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Cole PD, Kamen BA, Bertino JR. Folate Antagonists. In: Hong WK, Bast RC Jr, Hait WN, *et al.*, editors. *Holland-Frei Cancer Medicine*. 8th ed. Shelton, CT: People's Medical Publishing House; 2010:611-620.
2. Methotrexate Injection USP [package insert]. New York, NY: Pfizer Labs; 2012.
3. Tung JP, Maibach HI. The practical use of methotrexate in psoriasis. *Drugs* 1990;40(5):697-712.
4. Guss S, Portnoy J. Methotrexate treatment of severe asthma in children. *Pediatrics* 1992;89(4):635-639.
5. Brooks PJ, Sprull WJ, Parish RC, *et al.* Pharmacokinetics of methotrexate administered by intramuscular and subcutaneous injections in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990;33(1):91-94.
6. Baughman RP, Lower EE. The effect of corticosteroid or methotrexate therapy on lung lymphocytes and macrophages in sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1990;142(6, pt 1):1268-1271.
7. Hosenpud JD, Hershberger RE, Ratkovec RR, *et al.* Methotrexate for the treatment of patients with multiple episodes of acute cardiac allograft rejection. *J Heart Lung Transplant* 1992;11(4, pt 1):739-745.
8. Ringdén O, Klaesson S, Sundberg B, *et al.* Decreased incidence of graft-versus-host disease and improved survival with methotrexate combined with cyclosporin compared with monotherapy in recipients of bone marrow from donors other than HLA identical siblings. *Bone Marrow Transplant* 1992;9(1):19-25.
9. Sæter G, Alvegård TA, Elomaa I, *et al.* Treatment of osteosarcoma of the extremities with the T-10 protocol, with emphasis on the effects of preoperative chemotherapy with single-agent high-dose methotrexate: A Scandinavian Sarcoma Group Study. *J Clin Oncol* 1991;9(10):1766-1775.
10. Abramowitch M, Ochs J, Pui C-H, *et al.* High-dose methotrexate improves clinical outcome in children with acute lymphoblastic leukemia: St. Jude Total Therapy Study X. *Med Pediatr Oncol* 1988;16(5):297-303.
11. Hann IM, Eden OB, Barnes J, *et al.* 'MACHO' chemotherapy for stage IV B cell lymphoma and B cell acute lymphoblastic leukaemia of childhood. *Br J Haematol* 1990;76(3):359-364.
12. Wheeler CA, Shulman LN, Ervin T, *et al.* Cisplatin, continuous-infusion 5-fluorouracil, and intermediate-dose methotrexate in the treatment of unresectable non-small cell carcinoma of the lung. *Cancer* 1991;67(4):892-895.
13. Powles TJ, Jones AL, Judson IR, *et al.* A randomised trial comparing combination chemotherapy using mitomycin C, mitozantrone and methotrexate (3M) with vincristine, anthracycline and cyclophosphamide (VAC) in advanced breast cancer. *Br J Cancer* 1991;64(2):406-410.
14. US Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, 29 CFR Part 1910.1030, Bloodborne pathogens.
15. US Department of Health and Human Services. *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*. 5th ed. Washington, DC: US Government Printing Office; December 2009.
16. World Health Organization. *Laboratory Biosafety Manual*. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2004.
17. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline—Third Edition*. CLSI Document M29-A3. Wayne, PA: CLSI; 2005.
18. VORAXAZE (glucarpidase) [package insert]. Brentwood, TN: BTG International Inc.; 2012.
19. Buchen S, Ngampolo D, Melton RG, *et al.* Carboxypeptidase G₂ rescue in patients with methotrexate intoxication and renal failure. *Br J Cancer* 2005;92(3):480-487.
20. Al-Turkmani MR, Law T, Naria A, *et al.* Difficulty measuring methotrexate in a patient with high-dose methotrexate-induced nephrotoxicity. *Clin Chem* 2010;56(12):1792-1796.
21. Schroff RW, Foon KA, Beatty SM, *et al.* Human anti-murine immunoglobulin responses in patients receiving monoclonal antibody therapy. *Cancer Res* 1985;45(2):879-885.
22. Boscatto LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988;34(1):27-33.
23. Young RC, Chabner BA. An in vivo method for monitoring differential effects of chemotherapy on target tissues in animals and man: Correlation with plasma pharmacokinetics. *J Clin Invest* 1973;52(6) abstract 340: 92a.
24. Nirenberg A, Mosende C, Mehta BM, *et al.* High-dose methotrexate with citrovorum factor rescue: Predictive value of serum methotrexate concentrations and corrective measures to avert toxicity. *Cancer Treat Rep* 1977;61(5):779-783.
25. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). *Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline—Second Edition*. NCCLS Document EP5-A2. Wayne, PA: NCCLS; 2004.
26. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). *Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline*. NCCLS Document EP6-A. Wayne, PA: NCCLS; 2003.
27. 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.
28. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline—Second Edition*. CLSI Document EP7-A2. Wayne, PA: CLSI; 2005.
29. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Method Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline—Third Edition*. CLSI Document EP9-A3. Wayne, PA: CLSI; 2013.

ARCHITECT, TdX и Chemiflex являются торговыми марками компании Abbott Laboratories в различных юрисдикциях.

Все другие торговые марки являются собственностью соответствующих владельцев.

 ABBOTT
Max-Planck-Ring 2
65205 Wiesbaden
Germany
+49-6122-580

PRODUCED FOR ABBOTT BY

Fujirebio Diagnostics Inc.
Malvern, PA 19355, USA

Дистрибьютор: Abbott Laboratories
Abbott Park, IL 60064 USA

Декабрь 2014 г.
©2014 Abbott Laboratories

 Abbott

Авторизованный представитель изготовителя:

ООО «Эбботт Лабораториз»

125171, г. Москва, Ленинградское шоссе, 16а, стр. 1, 6 этаж;

Тел: +7 (495) 258 42 80

Факс: +7 (495) 258 42 81

ПРИЛОЖЕНИЕ для России

к инструкции по использованию ARCHИТЕСТ метотрексат реагента
(ARCHИТЕСТ Methotrexate Reagent Kit)

ТРАНСПОРТИРОВКА

ARCHИТЕСТ метотрексат реагент (ARCHИТЕСТ Methotrexate Reagent Kit) следует транспортировать в соответствии с указанными в инструкции требованиями хранения: в вертикальном положении при температуре 2-8°C.

ГАРАНТИЙНЫЕ ОБЯЗАТЕЛЬСТВА

Производитель гарантирует получение достоверных результатов в течение указанного на этикетке срока годности, что соответствует 8 месяцам с даты производства, при условии соблюдения требований данной инструкции, включая хранение ARCHИТЕСТ метотрексат реагента (ARCHИТЕСТ Methotrexate Reagent Kit) при температуре 2-8°C.

ARC

Met

НАЗНА
ARCHИ
Calibra
i Syst
плазм
Доп
мет
Руч
С
е



Methotrexate Calibrators

НАЗНАЧЕНИЕ

ARCHITECT метотрексат калибраторы (ARCHITECT Methotrexate Calibrators) предназначены для калибровки системы ARCHITECT i System при количественном подсчете метотрексата в сыворотке и плазме крови человека.

Дополнительную информацию см. во вкладыше к ARCHITECT метотрексат реагенту (ARCHITECT Methotrexate Reagent Kit) и Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT.

СОДЕРЖИМОЕ

6 флаконов (4,0 мл каждый) ARCHITECT метотрексат калибраторов (ARCHITECT Methotrexate Calibrators). Калибраторы A - F произведены с использованием рекальцинированной плазмы крови человека. Калибраторы B - F содержат метотрексат Фармакопей США (USP). Консерванты: азид натрия и ProClin 950.

Калибраторы имеют следующие концентрации:

Калибратор	Концентрация CONC	
	мкмоль/л	мкг/мл
CAL A	0,000	0,000
CAL B	0,040	0,018
CAL C	0,100	0,045
CAL D	0,250	0,114
CAL E	0,700	0,318
CAL F	1,500	0,682

СТАНДАРТИЗАЦИЯ

Внутренние референсные стандарты для теста ARCHITECT Methotrexate произведены с использованием референсного стандарта для метотрексата (USP). Калибраторы теста на метотрексат произведены гравиметрически и протестированы на соответствие данным внутренним референсным стандартам.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ



- Для диагностики *In Vitro*



ВНИМАНИЕ: Данный продукт содержит биоматериалы человека и/или потенциально инфекционные компоненты. См. раздел СОДЕРЖИМОЕ данного вкладыша. Ни один из известных методов тестирования не может гарантировать, что полученные от человека материалы или инактивированные микроорганизмы не переносят инфекцию. Поэтому все материалы, полученные от человека, следует считать потенциально инфекционными. Рекомендуется обращаться с этими реагентами и биоматериалами человека в соответствии со Стандартом по обращению с гемоконтактными патогенами, разработанным Управлением США по охране труда и промышленной гигиене (OSHA).¹ При работе с материалами, которые содержат или могут содержать инфекционные элементы, следует соблюдать требования правил биологической безопасности, уровень 2², или использовать другие методы обеспечения биологической безопасности^{3,4}.

- Калибраторы содержат рекальцинированную плазму крови человека, не реактивную по результатам тестирования на HBsAg, HIV-1 RNA или HIV-1 Ag, анти-HIV-1/HIV-2 и анти-HCV.

- Следующие предупреждения и меры предосторожности относятся к данным компонентам:

- Калибраторы A - F



ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:

Содержит метилизотиазолон и азид натрия.

H317 Может вызывать аллергическую кожную реакцию.

EUN032 При контакте с кислотами высвобождается 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 в соответствии с санитарными нормами РФ (СанПиН 2.1.7.2790-10 от 09.12.2010).

- Паспорта безопасности доступны на сайте www.abbott diagnostics.com или у местного представителя.

ХРАНЕНИЕ

- При правильном обращении и хранении ARCHITECT метотрексат калибраторы (ARCHITECT Methotrexate Calibrators) остаются стабильными до окончания срока годности.
- Не используйте после истечения срока годности.
- Храните калибраторы ARCHITECT метотрексат калибраторы (ARCHITECT Methotrexate Calibrators) при температуре 2-8°C в вертикальном положении. Допускается использование непосредственно после извлечения из места хранения с температурой 2-8°C.



ПРОЦЕДУРЫ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА

Для оценки калибровки теста необходимо протестировать по одному образцу Низкого, Среднего и Высокого уровней контролей. Информацию о заказе контролей см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.

- Убедитесь, что значения контролей находятся в пределах диапазона приемлемых значений, указанных во вкладыше.

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

- Используется набор реагентов с новым номером серии
- Значения контролей выходят за рамки диапазона приемлемых значений

ПОДГОТОВКА К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ

- ARCHITECT метотрексат калибраторы (ARCHITECT Methotrexate Calibrators) можно использовать непосредственно после извлечения из места хранения с температурой 2-8°C.
- Перемешайте калибраторы перед использованием, аккуратно переворачивая флаконы.
- Для проведения калибровки протестируйте калибраторы в дубле. Загрузите калибраторы в приоритетные позиции.
- Для получения рекомендованных объемов калибраторов держите флаконы вертикально и добавьте по меньшей мере 5 капель каждого калибратора в соответствующие чашечки для образцов.
- После каждого использования плотно закрывайте флаконы крышками и помещайте калибраторы в место хранения с температурой 2-8°C.
- Информация о заказе калибровки содержится в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 6.

БИБЛИОГРАФИЯ

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

ARCHITECT является торговой маркой компании Abbott Laboratories в различных юрисдикциях.

Все торговые марки являются собственностью соответствующих владельцев.



ABBOTT
Max-Planck-Ring 2
65205 Wiesbaden
Germany
+49-6122-580



PRODUCED FOR ABBOTT BY

Fujirebio Diagnostics Inc.,
Malvern, PA 19355, USA

DISTRIBUTED IN THE USA BY

Abbott Laboratories
Abbott Park, IL 60064 USA

Июль 2014 г.
©2014 Abbott Laboratories



Авторизованный представитель изготовителя:

ООО «Эбботт Лэбораториз»
125171, г. Москва, Ленинградское шоссе, 16а, стр. 1, 6 этаж;
Тел: +7 (495) 258 42 80
Факс: +7 (495) 258 42 81

Используемые символы

	Внимание
	См. инструкции по использованию
	Производитель
	Хранить при температуре 2-8°C
	Использовать до/Срок годности
	Калибраторы A, B, C, D, E и F
	Концентрация
	Содержит азид натрия. При контакте с кислотами высвобождается высокотоксичный газ.
	Дистрибьютор в США
	Глобальный номер товара
	Информация только для США
	Медицинское изделие для диагностики <i>In Vitro</i>
	Номер серии
	Произведено для Abbott
	Произведено в США
	Каталожный номер
	Для использования медицинским работником / по назначению врача (классификация США)
	Предупреждение: Может вызывать аллергическую реакцию.

ИСПОЛЗОВАНИЕ:
инструкция по
использованию
ARCHITECT
Methotrexate
или инструкции
по температуре
хранения
Производи
течение у
медицинск
защитной
калорифи
2-8°C.

ПОЛОЖЕНИЕ для России

инструкции по использованию ARCHITECT метотрексат калибраторов
(ARCHITECT Methotrexate Calibrators)

ТРАНСПОРТИРОВКА

ARCHITECT метотрексат калибраторы (ARCHITECT Methotrexate Calibrators) следует транспортировать в соответствии с указанными в инструкции требованиями хранения: в вертикальном положении при температуре 2-8°C.

ГАРАНТИЙНЫЕ ОБЯЗАТЕЛЬСТВА

Производитель гарантирует получение достоверных результатов в течение указанного на этикетке срока годности, что соответствует 8 месяцам с даты производства, при условии соблюдения требований данной инструкции, включая хранение ARCHITECT метотрексат калибраторов (ARCHITECT Methotrexate Calibrators) при температуре 2-8°C.

Methotrexate Controls

НАЗНАЧЕНИЕ

ARCHITECT метотрексат контроли (ARCHITECT Methotrexate Controls) предназначены для оценки воспроизводимости и выявления системных аналитических отклонений системы ARCHITECT i System при количественном определении метотрексата в сыворотке и плазме крови человека. ARCHITECT метотрексат контроль (ARCHITECT Methotrexate Control) уровня X используется для точного и уверенного разведения образцов вручную.

Дополнительную информацию см. во вкладыше к ARCHITECT метотрексат реагенту (ARCHITECT Methotrexate Reagent Kit) и Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT.

СОДЕРЖИМОЕ

4 флакона (8,0 мл каждый) ARCHITECT метотрексат контролей (ARCHITECT Methotrexate Controls). Контроли L, M, H и X произведены с использованием метотрексата Фармакопеи США (USP), добавленного в рекальцинированную плазму крови человека. Консерванты: азид натрия и ProClin 950.

Контроли имеют следующие концентрации:

Контроль	Целевая концентрация / Диапазон			
	мкмоль/л		мкг/мл	
	CONC	RANGE	CONC	RANGE
CONTROL L	0,070	0,048 - 0,092	0,032	0,022 - 0,042
CONTROL M	0,450	0,304 - 0,596	0,204	0,138 - 0,271
CONTROL H	1,000	0,675 - 1,325	0,454	0,307 - 0,602
CONTROL X	10,000	6,750 - 13,250	4,544	3,067 - 6,021

Каждая лаборатория должна устанавливать собственные диапазоны концентраций для новой серии контролей на каждом уровне концентрации. Процедуру следует осуществлять путем проведения не менее 20 исследований на протяжении нескольких (3-5) дней. В данное исследование необходимо включить возможные причины вариабельности, чтобы получить репрезентативные данные по работе системы. Среди причин вариабельности могут фигурировать:

- Несколько действующих калибровок
- Разные серии реагентов
- Разные серии калибраторов
- Разные аналитические модули
- Результаты, получаемые в разное время суток
- Процедура ручного разведения, проведенная разными специалистами

Полученные результаты следует использовать при разработке процедур контроля качества вашей лаборатории.



Methotrexate

REF 2P49-10

C2P49R

G0-2384/R02

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

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



- **ВНИМАНИЕ:** Данный продукт содержит биоматериалы человека и/или потенциально инфекционные компоненты. См. раздел **СОДЕРЖИМОЕ** данного вкладыша. Ни один из известных методов тестирования не может гарантировать, что полученные от человека продукты или инактивированные микроорганизмы не переносят инфекцию. Поэтому все материалы, полученные от человека, следует считать потенциально инфекционными. Рекомендуется обращаться с этими реагентами и биоматериалами человека в соответствии со Стандартом по обращению с гемоконтактными патогенами, разработанным Управлением США по охране труда и промышленной гигиене (OSHA).¹ При работе с материалами, которые содержат или могут содержать инфекционные элементы, следует соблюдать требования правил биологической безопасности, уровень 2², или использовать другие методы обеспечения биологической безопасности.^{3,4}

- Контроли содержат рекальцинированную плазму крови человека, не реактивную по результатам тестирования на HBsAg, HIV-1 RNA или HIV-1 Ag, анти-HIV-1/HIV-2 и анти-HCV.

- Следующие предупреждения и меры предосторожности относятся к следующим компонентам:

- Контроли L, M, H и X



ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:

Содержит метилизотиазолон и азид натрия.

N317 Может вызывать аллергическую кожную реакцию.

EUN032 При контакте с кислотами высвобождается 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 в соответствии с санитарными нормами РФ (СанПиН 2.1.7.2790-10 от 09.12.2010).

- Паспорта безопасности доступны на сайте www.abbottdiagnostics.com или у местного представителя.

ru
methotrexate
P49-10
19R
102

Меры предосторожности при работе

Внимание: Во избежание перекрестной контаминации не удаляйте наконечники-дозаторы с флаконов ARCHITECT метотрексат контролей (ARCHITECT Methotrexate Controls). Соблюдайте осторожность при работе с флаконами контролей и крышечками.

ХРАНЕНИЕ

- При правильном обращении и хранении ARCHITECT метотрексат контролей (ARCHITECT Methotrexate Controls) остаются стабильными до окончания срока годности.
- Не используйте после истечения срока годности.
- Храните ARCHITECT метотрексат контроли (ARCHITECT Methotrexate Controls) при температуре 2-8°C в вертикальном положении. Допускается использование непосредственно после извлечения из места хранения с температурой 2-8°C.

2°C — 8°C

ПРОЦЕДУРЫ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА

Рекомендуемые требования по исследованию контроля для работы с тестом ARCHITECT Methotrexate заключаются в тестировании по одному образцу Низкого, Среднего и Высокого контролей каждые 24 часа, то есть каждые сутки эксплуатации. Контроль X рекомендуется разводить и тестировать с разведенными образцами. Подробную информацию о процедуре разведения и контроле качества см. во вкладыше к ARCHITECT метотрексат реагенту (ARCHITECT Methotrexate Reagent Kit), раздел "Процедуры разведения образцов". Соблюдайте правила вашей лаборатории, если они требуют более частого использования контролей для проверки результатов тестов. В соответствии с местными и/или федеральными законами, требованиями аккредитации или политикой обеспечения качества вашей лаборатории могут тестироваться дополнительные контроли. Значения контроля должны быть в пределах диапазона приемлемых значений, указанных во вкладыше к контролю. Если значение контроля выходит за рамки заданного диапазона, результаты сопряженных тестов следует считать недействительными, и образцы должны быть протестированы повторно. Может потребоваться повторная калибровка теста. Если значение разведенного контроля выходит за рамки заданного диапазона, результаты сопряженных тестирований разведенных образцов следует считать недействительными. Образцы необходимо протестировать повторно.

ПОДГОТОВКА К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ

- ARCHITECT метотрексат контроли (ARCHITECT Methotrexate Controls) можно использовать непосредственно после извлечения из места хранения с температурой 2-8°C.
- Перед использованием перемешайте, аккуратно переворачивая флаконы.
- Для получения рекомендованных объемов Низкого, Среднего и Высокого контролей держите флаконы вертикально и добавьте по меньшей мере 5 капель контролей в соответствующие чашечки для образцов.
- ARCHITECT метотрексат контроли (ARCHITECT Methotrexate Controls) уровня X необходимо разводить в соответствии с инструкциями раздела "Процедуры разведения образцов" вкладыша к ARCHITECT метотрексат реагенту (ARCHITECT Methotrexate Reagent Kit) и использовать как контрольный материал при тестировании разведенных образцов.
 - Производите смену наконечников для пипеток перед каждым этапом серийного разведения.
- В случае подозрений на наличие контаминации, смените перчатки.
- После каждого использования плотно закрывайте флаконы крышками и помещайте в место хранения с температурой 2-8°C.
- Информацию о заказе контролей см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.
- Информацию по исправлению значений контролей, выходящих за рамки диапазона приемлемых значений, см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 10.

БИБЛИОГРАФИЯ

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

ARCHITECT является торговой маркой компании Abbott Laboratories в различных юрисдикциях.

Все торговые марки являются собственностью соответствующих владельцев.



ABBOTT
Max-Planck-Ring 2
65205 Wiesbaden
Germany
+49-6122-580



PRODUCED FOR ABBOTT BY

Fujirebio Diagnostics Inc.,
Malvern, PA 19355, USA

DISTRIBUTED IN THE USA BY

Abbott Laboratories
Abbott Park, IL 60064 USA

Сентябрь 2014 г.
©2014 Abbott Laboratories



Авторизованный представитель изготовителя:

ООО «Эбботт Лэбораториз»
125171, г. Москва, Ленинградское шоссе, 16а, стр. 1, 6 этаж;
Тел: +7 (495) 258 42 80
Факс: +7 (495) 258 42 81

Используемые символы	
	Внимание
	См. инструкции по использованию
	Производитель
	Хранить при температуре 2-8°C
	Использовать до / Срок годности
CONC	Концентрация
CONTAINS: AZIDE	Содержит азид натрия. При контакте с кислотами высвобождается высокотоксичный газ.
CONTROL L CONTROL M CONTROL H CONTROL X	Контроли L, M, H и X
DISTRIBUTED IN THE USA BY	Дистрибьютор в США
GTIN	Глобальный номер товара
INFORMATION FOR USA ONLY	Информация только для США
IVD	Медицинское изделие для диагностики <i>In Vitro</i>
LOT	Номер серии
PRODUCED FOR ABBOTT BY	Произведено для Abbott
PRODUCT OF USA	Произведено в США
RANGE	Диапазон
REF	Каталожный номер
Rx ONLY	Для использования медицинским работником / по назначению врача (классификация США)
WARNING: SENSITIZER	Предупреждение: Может вызывать аллергическую реакцию.

ПРИЛОЖЕНИЕ
инструкции п
ARCHITECT M
ТРАНСПОРТУ
ARCHITECT
следует тра
требования
2-8°C.
ГАРАНТИИ
Произво
течение
месяца
данной
контрол

ПРИЛОЖЕНИЕ для России

инструкции по использованию ARCHITECT метотрексат контролей
(ARCHITECT Methotrexate Controls)

ТРАНСПОРТИРОВКА

ARCHITECT метотрексат контроли (ARCHITECT Methotrexate Controls)
следует транспортировать в соответствии с указанными в инструкции
требованиями хранения: в вертикальном положении при температуре
2-8°C.

ГАРАНТИЙНЫЕ ОБЯЗАТЕЛЬСТВА

Производитель гарантирует получение достоверных результатов в
течение указанного на этикетке срока годности, что соответствует 8
месяцам с даты производства, при условии соблюдения требований
данной инструкции, включая хранение ARCHITECT метотрексат
контролей (ARCHITECT Methotrexate Controls) при температуре 2-8°C.

ARCHITECT SYSTEM

Methotrexate Extended Range Controls

НАЗНАЧЕНИЕ

ARCHITECT метотрексат контроли расширенного диапазона (ARCHITECT Methotrexate Extended Range Controls) используются для обеспечения точного разведения образцов вручную.

Дополнительную информацию см. во вкладыше к ARCHITECT метотрексат реагенту (ARCHITECT Methotrexate Reagent Kit) и Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT.

СОДЕРЖИМОЕ

2 флакона (8,0 мл каждый) ARCHITECT метотрексат контролей расширенного диапазона (ARCHITECT Methotrexate Extended Range Controls). Контроли Y и Z произведены с использованием метотрексата Фармакопии США (USP), добавленного в рекальцинированную плазму крови человека. Консерванты: азид натрия и ProClin 950.

Контроли имеют следующие концентрации:

Контроль	Целевая концентрация / Диапазон			
	мкмоль/л		мкг/мл	
	CONC	RANGE	CONC	RANGE
CONTROL Y	50,000	30,000 - 70,000	22,722	13,833 - 31,811
CONTROL Z	500,000	320,000 - 700,000	227,220	145,421 - 318,108

Каждая лаборатория должна устанавливать собственные диапазоны концентраций для новой серии контролей на каждом уровне концентрации. Процедуру следует осуществлять путем проведения не менее 20 исследований на протяжении нескольких (3-5) дней. В данное исследование необходимо включить возможные причины вариабельности, чтобы получить репрезентативные данные по работе системы. Среди причин вариабельности могут фигурировать:

- Несколько действующих калибровок
- Разные серии реагентов
- Разные серии калибраторов
- Разные аналитические модули
- Результаты, получаемые в разное время суток
- Процедура ручного разведения, проведенная разными специалистами

Полученные результаты следует использовать при разработке процедур контроля качества вашей лаборатории.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

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

- **ВНИМАНИЕ:** Данный продукт содержит биоматериалы человека и/или потенциально инфекционные компоненты. См. раздел **СОДЕРЖИМОЕ** данного вкладыша. Ни один из известных методов тестирования не может гарантировать, что полученные от человека продукты или инактивированные микроорганизмы не переносят инфекцию. Поэтому все материалы, полученные от человека, следует считать потенциально инфекционными. Рекомендуется обращаться с этими реагентами и биоматериалами человека в соответствии со Стандартом по обращению с гемоконтактными патогенами, разработанным Управлением США по охране труда и промышленной гигиене (OSHA).¹ При работе с материалами, которые содержат или могут содержать инфекционные элементы, следует соблюдать требования правил биологической безопасности, уровень 2², или использовать другие методы обеспечения биологической безопасности.^{3,4}



RU

Methotrexate

REF 2P49-15

C2P4QR

G0-2385/R02

- Контроли содержат рекальцинированную плазму крови человека, не реактивную по результатам тестирования на HBsAg, HIV-1 RNA или HIV-1 Ag, анти-HIV-1/HIV-2 и анти-HCV.
- Следующие предупреждения и меры предосторожности относятся к следующим компонентам:
 - Контроли расширенного диапазона Y и Z



ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:

Содержит метилизотиазолон и азид натрия.

H317 Может вызывать аллергическую кожную реакцию.

EUN032 При контакте с кислотами высвобождается 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 в соответствии с санитарными нормами РФ (СанПиН 2.1.7.2790-10 от 09.12.2010).

- Паспорта безопасности доступны на сайте www.abbottiagnostics.com или у местного представителя.

Меры предосторожности при работе

- **Внимание:** Во избежание перекрестной контаминации не удаляйте наконечники-дозаторы с флаконов ARCHITECT метотрексат контролей расширенного диапазона (ARCHITECT Methotrexate Extended Range Controls). Соблюдайте осторожность при работе с флаконами контролей и крышечками.

ХРАНЕНИЕ

- При правильном обращении и хранении ARCHITECT метотрексат контроли расширенного диапазона (ARCHITECT Methotrexate Extended Range Controls) остаются стабильными до окончания срока годности.
- Не используйте после истечения срока годности.
- Храните ARCHITECT метотрексат контроли расширенного диапазона (ARCHITECT Methotrexate Extended Range Controls) при температуре 2-8°C в вертикальном положении. Допускается использование непосредственно после извлечения из места хранения с температурой 2-8°C.

- 2°C

ru

Methotrexate

2P49-15

4QR

R02

звёздка,
RNA

ости

ПРОЦЕДУРЫ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА

Рекомендуемые требования по исследованию контроля для работы с метотрексатом ARCHITECT Methotrexate заключаются в тестировании по одному образцу Низкого, Среднего и Высокого контролей каждые 24 часа, то есть каждые сутки эксплуатации. Контроль Y и Контроль Z рекомендуются разводить и тестировать с разведенными образцами. Подробную информацию о процедуре разведения и контроле качества см. во вкладыше к ARCHITECT метотрексат реагенту (ARCHITECT Methotrexate Reagent Kit), раздел "Процедуры разведения образцов".

Соблюдайте правила вашей лаборатории, если они требуют более частого использования контролей для проверки результатов тестов. В соответствии с местными и/или федеральными законами, требованиями аккредитации или политикой обеспечения качества вашей лаборатории могут тестироваться дополнительные контроли.

Значения контроля должны быть в пределах диапазона приемлемых значений, указанных во вкладыше к контролю. Если значение разведенного контроля выходит за рамки заданного диапазона, результаты сопряженных тестирований разведенных образцов следует считать недействительными. Образцы необходимо протестировать повторно.

ПОДГОТОВКА К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ

- ARCHITECT метотрексат контроли расширенного диапазона (ARCHITECT Methotrexate Extended Range Controls) можно использовать непосредственно после извлечения из места хранения с температурой 2-8°C.
- Перед использованием перемешайте, аккуратно переворачивая флаконы.
- ARCHITECT метотрексат контроль (ARCHITECT Methotrexate Control) уровней Y и Z необходимо разводить в соответствии с инструкциями раздела "Процедуры разведения образцов" вкладыша к ARCHITECT метотрексат реагенту (ARCHITECT Methotrexate Reagent Kit) и использовать как контрольный материал при тестировании разведенных образцов.
- Производите смену наконечников для пипеток перед каждым этапом серийного разведения.
- В случае подозрений на наличие контаминации, смените перчатки.
- После каждого использования плотно закрывайте флаконы крышками и помещайте в место хранения с температурой 2-8°C.
- Информацию о заказе контролей см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 5.
- Информацию по исправлению значений контролей, выходящих за рамки диапазона приемлемых значений, см. в Руководстве по эксплуатации системы ARCHITECT, Раздел 10.

БИБЛИОГРАФИЯ

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

ARCHITECT является торговой маркой компании Abbott Laboratories в различных юрисдикциях.

Все торговые марки являются собственностью соответствующих владельцев.



ABBOTT
Max-Planck-Ring 2
65205 Wiesbaden
Germany
+49-6122-580



PRODUCED FOR ABBOTT BY

Fujirebio Diagnostics Inc.,
Malvern, PA 19355, USA

DISTRIBUTED IN THE USA BY

Abbott Laboratories
Abbott Park, IL 60064 USA

Сентябрь 2014 г.

©2014 Abbott Laboratories

Авторизованный представитель изготовителя:

ООО «Эбботт Лэбораториз»

125171, г. Москва, Ленинградское шоссе, 16а, стр. 1, 6 этаж;

Тел: +7 (495) 258 42 80

Факс: +7 (495) 258 42 81

Используемые символы

	Внимание
	См. инструкции по использованию
	Производитель
	Хранить при температуре 2-8°C
	Использовать до / Срок годности
	Концентрация
	Содержит азид натрия. При контакте с кислотами высвобождается высокотоксичный газ.
	Контроли Y и Z
	Дистрибьютор в США
	Глобальный номер товара
	Информация только для США
	Медицинское изделие для диагностики <i>In Vitro</i>
	Номер серии
	Произведено для Abbott
	Произведено в США
	Диапазон
	Каталожный номер
	Для использования медицинским работником / по назначению врача (классификация США)
	Предупреждение: Может вызывать аллергическую реакцию.

Abbott

ПРИЛОЖЕНИЕ для России

к инструкции по использованию ARCHITECT метотрексат контролей расширенного диапазона (ARCHITECT Methotrexate Extended Range Controls)

ТРАНСПОРТИРОВКА

ARCHITECT метотрексат контроли расширенного диапазона (ARCHITECT Methotrexate Extended Range Controls) следует транспортировать в соответствии с указанными в инструкции требованиями хранения: в вертикальном положении при температуре 2-8°C.

ГАРАНТИЙНЫЕ ОБЯЗАТЕЛЬСТВА

Производитель гарантирует получение достоверных результатов в течение указанного на этикетке срока годности, что соответствует 8 месяцам с даты производства, при условии соблюдения требований данной инструкции, включая хранение ARCHITECT метотрексат контролей расширенного диапазона (ARCHITECT Methotrexate Extended Range Controls) при температуре 2-8°C.

Handwritten signature and date: 2016-02-11

ARCHITECT-Ming 2
65305 Wiesbaden

Перевод

Перевод с немецкого языка на русский язык



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

Тел.: +49 6122 58 0
Факс: +49 6122 58 1244

/Текст продублирован на русском языке/

Михаэль Фриц

Руководитель отдела регулирования и качества в странах Европы, Ближнего Востока, Африки и Пакистана, руководитель международного регуляторного отдела и маркировки.

/Подпись/ 11.02.2016 года

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

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

Адрес корпорации: Висбаден,
Участковый суд Висбадена HRA 4888
Акционер, лично несущий ответственность:
Эбботт Менеджмент ГмбХ
Адрес корпорации: Висбаден,
Участковый суд Висбадена HRA 12889

Директора:
Штефан Болл, Джон Култер
Председатель наблюдательного совета:
Джейме А. Контрерас

Эбботт
A promise for Life

Эбботт
Эбботт ГмбХ & Ко. КГ
Макс-Планк-Ринг 2
65205 Висбаден
11.02.2016 г. */Подпись/*

Перевод данного текста с немецкого языка на русский язык сделан мной, переводчиком Кузнецовым Алексеем Павловичем. Требования к тексту перевода (максимальная точность, перевод всех реквизитов, грамотное изложение, соблюдение терминологии и т.п.) мне разъяснены. Принимаю на себя личную ответственность за верность выполненных мною переводов документов. Обязуюсь соблюдать тайну совершения нотариальных действий и сведений, которые мне стали известны в связи с переводом документов.

Подпись

Кузнецов Алексей Павлович

Ref

Город Химки Московской области.

Шестнадцатого февраля две тысячи шестнадцатого года.

Я, Мамедова Инна Станиславовна, нотариус Химкинского нотариального округа Московской области, свидетельствую подлинность подписи, сделанной переводчиком КУЗНЕЦОВЫМ АЛЕКЕЕМ ПАВЛОВИЧЕМ в моем присутствии. Личность его установлена.

Зарегистрировано в реестре за № *7-523*



Взыскано по тарифу: 100 руб. + 300 руб. т/р

Нотариус

И.С. Мамедова



ПРОШИТО
В КОЛИЧЕСТВЕ 24 ЛИСТОВ
17 ФЕВ 2016 201__ год

Ген. Директор
ООО «ВЫМПЕЛ – МЕДЦЕНТР»

П.К. Варнавичус _____

