



SEELER & DR. FELLMETH
NOTARE

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

Belaubigte Ablichtung

Die Übereinstimmung nachstehender Fotokopie mit dem Original wird hiermit
beglaubigt.

Mannheim, den 15. SEP. 2021

Claudia Seeler
Notarin in Mannheim



ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

(INSTRUCTION FOR USE)

НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ

**Реагенты в кассете для количественного определения эверолимуса
иммунохемилюминесцентным методом в цельной крови человека для анализаторов и
модулей иммунохимических cobas e (Elecsys Everolimus Elecsys and cobas e analyzers/
EVL)**

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

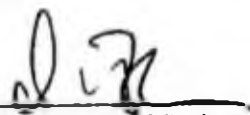
РАЗРАБОТЧИК:

**Roche Diagnostics GmbH, "Рох Диагностикс ГмбХ", Германия.
Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany**

Approved by

Roche Diagnostics GmbH

**Date: 14 September 2021
i.V.**



**Dr. Manfred Böhm
Manager Global Regulatory Affairs**

Stamp

**Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Straße 116
D-68305 Mannheim**

2021

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

**Sitz der Gesellschaft: Mannheim - Registergericht: AG Mannheim HRB 3982 - Geschäftsführung: Claus Haberdas; Andreas Schmitz -
Aufsichtsratsvorsitzender: Dr. Thomas Schinecker**



08033188 190

100

SYSTEM

MODULAR ANALYTICS E170

cobas e 411

cobas e 601

cobas e 602

Русский

Системная информация

Для анализатора cobas e 411: номер теста 1030

Для анализаторов MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 и cobas e 602: Номер кода приложения 486

Назначение

Иммуноанализатор для *in vitro* диагностики предназначен для количественного определения эверолимуса в цельной крови человека. Тест используется в качестве вспомогательного средства коррекции дозирования трансплантата почек, печени и сердца у пациентов, получающих лечение эверолимусом.

Электролюминесцентный иммуноанализатор ECLIA предназначен для использования на иммунохимических анализаторах Elecsys и cobas e.

Теоретическое обоснование

Эверолимус представляет собой производное сиролимуса зачастую для перорального применения, синтезируется введением 2-пирролидинового заместителя в атом углерода в положении сиролимуса 40.¹ Лекарственное вещество имеет множество клинических применений, наиболее значимым из которых является применение в области трансплантологии органов, онкологии и кардиологии.² Выяснилось, что раннее замещение ингибиторов кальциневрина, таких как циклоспорин, лечением на основе эверолимуса может улучшить долгосрочные результаты у пациентов, перенесших трансплантацию почек.³

Эверолимус проявляет свое иммуносупрессивное и антипролиферативное действие через связывание с FKBP-12 и последующее ингибирование сигнал-преобразующего mTOR, что представляет собой идентичный с сиролимусом механизм. Эверолимус проявляет такую же активность *in vivo*, как и сиролимус.²

После введения в клетку, эверолимус связывается с распространенным иммунофилином FKBP-12. Комплекс FKBP-12-эверолимус связывается с mTOR, имеющим две основные функции: 1) активация p70 S6-киназы - главного фермента в передаче сигнала, который ведет к синтезу ДНК, и 2) связывание эукариотического фактора инициации 4E (eIF-4E) с фосфорилированным термо- и кислотостабильным белком I (PHAS-I), путь, который наибольшим образом вовлечен в синтез белков. Связываясь с mTOR, эверолимус блокирует его функцию и, таким образом, ингибирует активацию p70 S6-киназы, что приводит к остановке клеточного цикла в фазах от G1 до S. Интеллектин (IL)-2 рецептор-зависимый, а также CD28-зависимый сигнальные пути ингибируются в силу данного действия на mTOR.^{2,4,5}

Максимальная концентрация (C_{max}) эверолимуса достигается в течение 1-2 часов после перорального применения.⁶ Как и сиролимус, эверолимус является субстратом P-гликопротеина и CYP3A4. Таким образом, метаболизм в желудочно-кишечном тракте и экскреция в просвет кишечника могут оказывать значительное влияние на общую биодоступность.² Исходный лекарственный препарат метаболизируется, главным образом, в печени и стенке кишечника путем деметилирования, гидроксипирования, кольцевой дегградации и формирует 6 главных метаболитов.² Приблизительно 75 % циркулирующего эверолимуса связывается с эритроцитами, и около 75 % оставшейся фракции связывается с белками плазмы.² Период полувыведения у пациентов, перенесших трансплантацию почек, составляет 18-35 часов, что составляет приблизительно половину периода полувыведения сиролимуса. Период полувыведения немного дольше у пациентов после трансплантации печени на 35-40 часов.²

Наиболее распространенными побочными эффектами при иммуносупрессивной терапии являются периферический отек, запор, гипертензия, тошнота, анемия, инфекции мочевыводящих путей и гиперлипидемия. Побочные эффекты также включают повышенный риск инфицирования, развитие лимфомы, тромбоз сосудов трансплантата, отсроченное заживление раны, нефротоксичность,

развитие оппортунистических инфекций и впервые выявленный диабет после трансплантации.⁶

Концентрации эверолимуса в крови пациентов после трансплантации паренхиматозных органов коррелируют с терапевтической эффективностью и частотой возникновения побочных эффектов.² В силу того, что терапевтический диапазон данного лекарственного вещества узок, значительные фармакокинетические взаимодействия и высокая степень вариативности между пациентами, терапевтический лекарственный мониторинг эверолимуса в цельной крови рекомендуется для всех пациентов после трансплантации паренхиматозных органов и вероятнее всего увеличит эффективность лекарственного препарата.^{2,7,8}

Принцип метода

Ручная праципитация:

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

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

Принцип конкуренции. Общая продолжительность анализа: 18 минут.

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

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

Реагенты - рабочие растворы

На упаковке с основными реагентами наклеена этикетка EVL.

- M Микрочастицы, покрытые стрептавидином (прозрачная крышка), 1 флакон, 6.5 мл:
Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 0.72 мг/мл; консервант.
- R1 Анти-эверолимус антитела-биотин (серая крышка), 1 флакон, 9 мл:
Биотинилированные моноклональные анти-эверолимус антитела (кролика) 35 мкг/л; фосфатный буфер 100 ммоль/л, pH 7.8; консервант.

Производное эверолимуса-Ru(bpy)₃³⁺ (черная крышка), 1 флакон, 8 мл

Производное эверолимуса, меченое рутением комплексом 18 мг/л; цитратный буфер 10 ммоль/л, pH 6.0; консервант.

Меры предосторожности и предупреждения

Для in vitro диагностики для использования квалифицированным медицинским персоналом. Соблюдайте стандартные меры предосторожности, требуемые при обращении со всеми лабораторными реагентами.

Отходы из инфекционных отделений или микробиологических лабораторий:

Предупреждение: обращайтесь с отходами как с потенциально биологически опасным материалом. Утилизируйте отходы в соответствии с утвержденными инструкциями и методами.

Вредное воздействие на окружающую среду:

Применяйте все соответствующие местные правила безопасной утилизации.

Паспорт безопасности предоставляется профессиональному персоналу по запросу.

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



Предупреждение

H317 Может вызывать аллергическую реакцию кожи.

Меры предосторожности:

P261 Старайтесь не вдыхать пыль / дым / газ / туман / пары / аэрозоли.

P272 Загрязненную рабочую одежду не следует выносить за пределы рабочего места.

P280 Носите защитные перчатки.

Ответные действия:

P333 + P313 При появлении раздражения кожи или сыпи: Обратиться за медицинской консультацией / помощью.

P362 + P364 Снимите загрязненную одежду и постирайте ее перед следующим использованием.

Меры предосторожности при утилизации:

P501 Утилизировать содержимое/контейнер на соответствующем заводе по утилизации отходов.

Маркировка о безопасности продукта соответствует руководству EU GHS.

Контактный телефон для всех стран: +49-621-7590

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

Приготовление рабочего раствора реагента

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

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

Хранение и стабильность

Хранить при 2-8 °C.

Не замораживать.

Хранить реагенты Elecsys в вертикальном положении для обеспечения полной доступности микрокапсул во время автоматического перемешивания перед использованием.

Стабильность:

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

Сбор и подготовка материала для исследования

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

Цельная кровь с K₂- и K₃-ЭДТА.

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

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

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

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

Не использовать образцы, инактивированные посредством тепловой обработки.

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

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

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

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

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

Повторный прогон требует повторения процедуры ручной предварительной обработки.

Состав набора

См. раздел 'Реагенты - рабочие растворы'.

Необходимые (но не предоставляемые) материалы

- [REF] 05889073190, ISD Sample Pretreatment, 1 x 30 мл
- [REF] 06633198190, Everolimus CalSet, 6 x 1.0 мл
- [REF] 07294131190, PreciControl Everolimus, 3 x 3.0 мл

- REF 11732277122, Diluent Universal, 2 x 16 мл дилуэнта для анализа или
- REF 03183971122, Diluent Universal, 2 x 36 мл дилуэнта для анализа или
- REF 05192943190, Diluent Universal 2, 2 x 36 мл дилуэнта для анализа
- REF 11778576322, CalSet Vials, 2 x 56 пустых флаконов с закрывающимися крышками
- Общее лабораторное оборудование
- Прецизионные пипетки (используйте только пипетки с положительным смещением для работы с реагентами ISD Sample Pretreatment)
- Пробирки для микроцентрифугирования (объемом 2.0 мл)
- Требуется обработка на микроцентрифуге (не менее 10000 г)
- Вортекс-миксер
- Валиковый перемешиватель или встряхиватель-качалка
- Анализаторы MODULAR ANALYTICS E170 или cobas e
- Вспомогательные материалы для анализатора cobas e 411:
- REF 11662988122, ProCell, 6 x 380 мл системный буфер
- REF 11662970122, CleanCell, 6 x 380 мл, чистящий раствор для завершающей ячейки
- REF 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 мл, средство для добавления в воду для промывки
- REF 11933159001, Адаптер для SysClean
- REF 11706802001, AssayCup, 60 x 60 реакционных пробирок
- REF 11706799001, AssayTip, 30 x 120 наконечников для дозатора
- REF 11800507001, Clean-Liner
- Вспомогательные материалы для анализаторов MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 и cobas e 602:
- REF 04680340190, ProCell M, 2 x 2 л, системный буфер
- REF 04680283190, CleanCell M, 2 x 2 л, раствор для промывания измерительных кювет
- REF 03023141001, PC/CC-Cups, 12 флаконов для предварительного нагревания ProCell M и CleanCell M перед использованием
- REF 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 мл, промывающий раствор для выполнения завершающего этапа постановки анализа и процедуры промывания в процессе смены реагента
- REF 03004899190, PreClean M, 5 x 600 мл чистящий раствор для определения
- REF 12102137001, AssayTip/AssayCup, 48 упаковок x 84 реакционных пробирок или наконечников для дозатора, мешки для отходов
- REF 03023150001, WasteLiner, мешки для отходов
- REF 03027851001, SysClean Adapter M
- Вспомогательные материалы для всех анализаторов:
- REF 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 мл, средство для промывки системы

Ручная предварительная обработка образца

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

Этапы	Технические примечания
1. Уравновесьте все реагенты, калибровочные, контрольные и тестовые образцы при температуре 20-25 °C. Осторожно, но тщательно перемешайте все калибровочные, контрольные и тестовые образцы непосредственно перед использованием.	Не обрабатывать в вортекс-миксере. Жидкости могут быть перемешаны вручную или с использованием валикового перемешивателя или встряхивателя-качалки. Калибровочные и контрольные образцы являются гемолизатами цельной крови и могут несколько отличаться по виду от образцов цельной крови.
2. Промаркируйте одну пробирку микроцентрифуги для каждого калибровочного, контрольного и/или тестового образца, подлежащего предварительной обработке.	отсутствует
3. Используя прецизионный дозатор, перенесите 300 мкл каждого калибратора, контроля и/или образца в соответствующим образом подписанную пробирку для микроцентрифугирования.	Для каждого калибратора, контроля и/или образца используйте новый дозатор.
4. Используя прецизионный дозатор, добавьте 300 мкл реагента ISD Sample Pretreatment в каждую пробирку для микроцентрифугирования. Немедленно закройте крышкой все пробирки и перейдите к шагу 5.	Примечание: ISD Sample Pretreatment является крайне летучим веществом. Хранить в плотно закрытом виде, когда реагент не используется, во избежание испарения.
5. Каждая пробирка для микроцентрифугирования требует минимум 10 секунд обработки в вортекс-миксере. Отсутствие данного этапа может привести к надсадочной жидкости красного цвета. Смотрите шаг 6, техническое примечание.	Примечание: Не использование вортексного смешивания каждой пробирки непосредственно после добавления реагента ISD Sample Pretreatment приведет к ошибочным результатам анализа. Смесь образца и реагента должна быть полностью однородной сразу после вортексного смешивания. Требуется визуальный осмотр.
6. Центрифугируйте образцы, по крайней мере, 4 минуты на микроцентрифуге (≥ 10000 g).	Центрифугированные образцы должны иметь хорошо обозначенный осадок и прозрачную надосадочную жидкость. Надосадочная жидкость не должна быть мутной или красной. Если надосадочная жидкость имеет красный цвет, утилизируйте ее и замените вновь экстрагированным образцом.

Тема	Технические примечания
7. Переместите надсадочную крышку в соответствующий замок, немедленно закрыв его стопаном. Образцы готовы к анализу.	Предварительно обработанные образцы могут храниться в закрытых пробирках до 4 часов при комнатной температуре. Просим обратить внимание: Из-за эффектов испарения, предварительно обработанные образцы должны быть проанализированы/измерены в течение 30 минут после открытия флаконов и загрузки образцов в анализатор. Избегайте задержек между загрузкой и измерением, чтобы обеспечить 30-минутную стабильность предварительно обработанных образцов. Этот факт обеспечивается работой с образцами эверолимуза в порционном режиме: На основании среднего системного времени обработки образца, не более 35 образцов эверолимуза могут быть загружены на калиброванную измерительную ячейку в анализаторы одновременно.

Анализ

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

Перемешивание микрочастиц перед использованием происходит автоматически. Необходимые для проведения теста параметры должны быть считаны со штрих-кода реагента. Если штрих-код не считывается, проверьте последовательность из 15 цифр вручную (кроме анализатора cobas e 602).

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

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

Калибровка

Простота использования: Данный метод был стандартизован относительно произведенного гравиметрическим способом мастер-калибратора, состоящего из точно определенных концентраций чистой субстанции эверолимуза, в матрице истощенной сыворотки крови человека.

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

Everolimus CalSel должен быть предварительно обработан в свежем виде перед калибровкой.

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

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

Рекомендуется обновлять калибровку следующим образом:

- через 1 месяц (28 дней) при использовании одной серии реагента
- каждые 7 дней (при использовании на борту анализатора одного и того же набора реагентов)
- по требованию: например, когда контрольные результаты выходят за пределы установленного диапазона

Контроль качества

Для выполнения процедуры контроля качества используйте PreciControl Everolimus.

PreciControl Everolimus должен быть предварительно обработан непосредственно перед измерением.

Также можно использовать другие пригодные контрольные материалы.

Контроль качества с использованием контрольных материалов для различных диапазонов концентраций должен выполняться минимум один раз каждые 24 часа при проведении теста, один раз для каждой кассеты с реагентами и после каждой калибровки.

Контрольные интервалы и пределы должны быть адаптированы в соответствии с требованиями конкретной лаборатории. Полученные значения должны попадать в установленные пределы. Каждая лаборатория должна выработать правила, позволяющие принять корректирующие меры в случае, если значения выходят за установленные пределы.

При необходимости проведите повторный анализ соответствующих образцов.

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

Расчет

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

Коэффициенты пересчета:

$$\text{нг/мл} \times 1.0 = \text{мкг/л}$$

$$\text{нг/мл} \times 1.044 = \text{нмоль/л}$$

Ограничения – интерференция

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

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

Эндогенные вещества:

Вещество	Тестируемые концентрации
Альбумин	≤ 7.0 г/дл
Билирубин	≤ 1129 мкмоль/л или ≤ 66.0 мг/дл
Биотин	≤ 287 нмоль/л или ≤ 70.0 нг/мл
Холестерин	≤ 500 мг/дл
HARA (человеческие анти-кроличьи антитела)	≤ 10.0 мкг/мл
Гематокрит	15-60 %
IgG	≤ 7.0 г/дл
IgM	≤ 1.0 г/дл
IgA	≤ 1.6 г/дл
Интралипид	≤ 2000 мг/дл
Ревматоидные факторы	до 1200 МЕ/мл
Мочевая кислота	≤ 30.0 мг/дл

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

Иммунохимические составы:

Тест *in vitro* были проведены на 16 часто используемых иммунохимических соединениях. Влияния на результаты анализа обнаружено не было.

Содержание: Извлечение в пределах ± 0.60 нг/мл (диапазон концентрации ± 30 нг/мл) или в пределах $\pm 20\%$ (диапазон концентрации > 3.0 нг/мл) исходного значения.

Дополнительно были исследованы 25 специальных препаратов.

В связи с наблюдающейся перекрестной реактивностью с сиролимусом, замена одного лекарственного препарата другим может привести к завышенным показателям текущего применяемого иммуносупрессора в крови. Поэтому не используйте образцы пациентов, проходящих лечение сиролимусом, или пациентов, которые перешли с лечения сиролимусом на лечение эверолимусом. Период вымывания может быть равен приблизительно периоду полувыведения лекарственного препарата, при котором, например, 12,5 % препарата остается после 3 кратного периода полувыведения.⁶

Лекарственное вещество	Тестируемые концентрации
Азидотрифтор	3.2 мкг/мл
Амфотерицин В	5.8 мкг/мл
Ципрофлоксацин	7.4 мкг/мл
А-ЗДТА	6 мкг/мл
А-ЗДТА	6 мкг/мл
Эритромицин	20 мкг/дл
Флуконазол	30 мкг/мл
Флуцитозин	40 мкг/мл
Ганцикловир	1000 мкг/мл
Гентамицин	12 мкг/дл
Итраконазол	10 мкг/мл
Канамидин	100 мкг/мл
Кетоконазол	50 мкг/мл
Лидокаин	6 мкг/дл
Глюкокортид МРА (декофеновой кислоты)	1800 мкг/мл
Микофеноловая кислота	500 мкг/мл
Нитрофурантоин	6 мкг/мл
Фенобарбитал	15 мкг/дл
Спектинамидин	100 мкг/мл
Сульфаметоксазол	200 мкг/мл
Тахоримус	60 нг/мл
Тобрамицин	2 мкг/дл
Триметоприм	40 мкг/мл
Ванкомицин	6 мкг/дл

В редких случаях возможна интерференция из-за чрезвычайно высокого титра антител к аналит-специфичным антителам, стрептавидину или рутению. Подходящий дизайн теста позволяет свести к минимуму эти эффекты.

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

Пределы и диапазоны измерения

Диапазон измерений

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

Нижние пределы измерения

Предел измерения холостой пробы, предел обнаружения и предел количественного определения

Предел измерения холостой пробы = 0.4 нг/мл

Предел обнаружения = 0.5 нг/мл

Предел количественного определения = 1.0 нг/мл

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

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

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

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

Разведение

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

После ручного разведения необходимо умножить полученный результат на коэффициент разведения.

Ожидаемые значения

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

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

Технические характеристики

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

Воспроизводимость (прецизионность)

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

Анализатор cobas e 111					
		Воспроизводимость		Внутрилабораторная прецизионность	
Образец	Среднее значение нг/мл	Станд. откл. нг/мл	Коеф. вариации %	Станд. откл. нг/мл	Коеф. вариации %
HSP [®] 1	1.66	0.134	8.1	0.135	8.1
HSP 2	3.19	0.091	2.8	0.135	4.2

Анализатор cobas e 411

Образец	Среднее значение нг/мл	Воспроизводи- мость		Внутри лабора- торная прецизионность	
		Станд. откл. нг/мл	Коеф. вариации %	Станд. откл. нг/мл	Коеф. вариации %
HSP 3	13.2	0.367	2.8	0.486	3.7
HSP 4	16.6	0.532	3.2	0.679	4.1
HSP 5	24.1	0.634	2.6	0.946	3.9
PC EVL 1	2.69	0.077	2.9	0.140	5.2
PC EVL 2	9.27	0.187	2.0	0.248	2.7
PC EVL 3	19.8	0.499	2.5	0.746	3.8

HSP = Пуп человеческих образцов

PC EVL = PredControl Everolimus

Анализаторы MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 и cobas e 602

Образец	Среднее значение нг/мл	Воспроизводи- мость		Внутри лабора- торная прецизионность	
		Станд. откл. нг/мл	Коеф. вариации %	Станд. откл. нг/мл	Коеф. вариации %
HSP 1	1.80	0.100	5.5	0.120	6.7
HSP 2	3.58	0.115	3.2	0.192	5.4
HSP 3	13.6	0.354	2.6	0.622	4.6
HSP 4	18.4	0.619	3.4	0.769	4.2
HSP 5	26.8	0.818	3.1	1.09	4.1
PC EVL 1	2.79	0.116	4.2	0.176	6.3
PC EVL 2	9.91	0.379	3.8	0.508	5.1
PC EVL 3	20.6	0.528	2.6	0.797	3.9

Сравнение методов

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

Количество исследованных образцов: 151

Регрессия по Пассингу/Баблоку¹⁰ Взвешенная регрессия по Демингу

$$y = 0.939x + 1.69$$

$$y = 1.05x + 1.03$$

$$r = 0.753$$

$$r = 0.910$$

Уровень концентрации в образцах от 1.0 до 19.6 нг/мл.

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

Количество исследованных образцов: 184

Регрессия по Пассингу/Баблоку¹⁰ Взвешенная регрессия по Демингу

$$y = 1.13x + 0.905$$

$$y = 1.20x + 0.580$$

$$r = 0.840$$

$$r = 0.947$$

Уровень концентрации в образцах от 1.5 до 20.2 нг/мл.

Аналитическая специфичность

Метаболит	Максимальная добавленная концентрация нг/мл	Максимальная перекрестная реактивность ^{d)} %
24-гидрокси-эверолимус	25	21.3

Метаболит	Максимальная добавленная концентрация нг/мл	Максимальная перекрестная реактивность ^{d)} %
25-гидрокси-эверолимус	25	15.4
45/46-гидрокси-эверолимус	25	6.0
PKF 226-320 (RAD SA)	25	9.8
PKF 299-255 (RAD PSA)	25	10.1
RAD-PC	25	109.3

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

Список литературы

- 1 Sedrani R, Cottens S, Kallen J, et al. Chemical modification of rapamycin: the discovery of SDZ RAD. Transplant Proc 1998;30:2192-2194.
- 2 Gabardi S, Baroletti SA. Everolimus: a proliferation signal inhibitor with clinical applications in organ transplantation, oncology, and cardiology. Pharmacotherapy 2010;30(10):1044-1056.
- 3 Budde K, Becker T, Ams W, et al. ZEUS Study Investigators. Everolimus-based, calcineurin-inhibitor-free regimen in recipients of de-novo kidney transplants: an open-label, randomised, controlled trial. Lancet 2011;377(9768):837-847. Erratum in: Lancet. 2012;380(9858):1994.
- 4 Augustine JJ, Bodziak KA, Hricik DE. Use of sirolimus in solid organ transplantation. Drugs 2007;67(3):369-391.
- 5 Sehgal SN. Sirolimus: its discovery, biological properties, and mechanism of action. Transplant Proc 2003;35(Suppl 3A):7S-14S. Review.
- 6 Novartis. Zortress Package Insert. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021560s000lbl.pdf (Last accessed 18-Jun-2014).
- 7 Kahan BD, Keown P, Levy GA, et al. Therapeutic drug monitoring of immunosuppressant drugs in clinical practice. Clin Ther 2002;24(3):330-350.
- 8 Holt DW. Therapeutic drug monitoring of immunosuppressive drugs in kidney transplantation. Curr Opin Nephrol Hypertens 2002;11(6):657-663.
- 9 Lorber MI, Ponticelli C, Whetzel J, et al. Therapeutic drug monitoring for everolimus in kidney transplantation using 12-month exposure, efficacy, and safety data. Clin Transplant 2005;19:145-152.
- 10 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

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

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

О любом серьезном происшествии, связанном с изделием, необходимо сообщить производителю и в компетентный орган государства — члена ЕС, в котором находится пользователь и/или пациент.

Сводный отчет о безопасности и технических характеристиках представлен по ссылке:

<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

Символы

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

CONTENT

Состав набора

383318100V3.0

Elecsys Everolimus

cobas®

SYSTEM

Анализаторы/Приборы, для которых предназначен
данный набор реагентов

AGENT

Реагент

CALIBRATOR

Калибратор



Объем после восстановления или смешивания

STN

Номер в системе международной торговли

Изменения, удаление или замена или отображаются на индикаторе изменений в полке.
© 2020, Roche Diagnostics

CE 0123

Roche Diagnostics GmbH, Bendhofstrasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com

+800 5505 6806

Roche

Elecsys Everolimus

cobas®

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

pH
R1 7,7-7,9
R2 5,9-6,1
M 7,4 ± 0,05

Чувствительность

Аналитическая чувствительность составляет не более 0,5 нг/мл

Линейность

Линейность была оценена в соответствии с процедурой CLSI EP06-A.

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

Воспроизводимость

Максимально допустимый коэффициент вариации не более 8 %.

Тест на открытие

Извлечение в смешанном образце в пределах 90 - 110 %.

Расчет

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

Коэффициенты пересчета: нг/мл × 1.0 = мкг/л
нг/мл × 1.044 = нмоль/л

Стабильность

Хранить при 2-8 °С. (максимальный срок годности – 24 месяца. Дату производства см. на упаковке)

Не замораживать.

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

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

Комплект поставки

В комплект поставки входят:

Реагенты в кассете для количественного определения эверолимуса иммунохемилюминесцентным методом в цельной крови человека для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Elecsys Everolimus Elecsys and cobas e analyzers / EVL)

Упаковка

Параметры кассеты:

Материал: полипропилен

Объем пустого флакона (максимальная вместимость): 20 мл ± 10%

Размеры (длина/ширина/высота): 84 мм ± 10% / 37 мм ± 10% / 105 мм ± 10%

Толщина стенки 0,5 мм ± 10%

Тип размещения на приборе: крепится в специальных пазах на анализаторе

Метод забора реагента из кассеты: аспирация

Габаритные размеры крышек флаконов в первом, втором и третьем отделениях кассеты:

Крышка	Прозрачная крышка	Серая крышка	Черная крышка
	Размеры (мм)		
Длина (всей крышки)	28 ± 0,2	28 ± 0,2	28 ± 0,2
Ширина (всей крышки)	28 ± 0,2	28 ± 0,2	28 ± 0,2
Высота (всей крышки)	Не более 19,9	Не более 19,9	Не более 19,9
Высота (фиксированной части крышки)	17,8 ± 0,2	17,8 ± 0,2	17,8 ± 0,2
Внутренний диаметр (открываемой части крышки)	Не менее 12,0 - 0,1 / не более 12,0	Не менее 12,0 - 0,1 / не более 12,0	Не менее 12,0 - 0,1 / не более 12,0
Длина (открываемой части крышки)	28 ± 0,2	28 ± 0,2	28 ± 0,2
Ширина (открываемой части крышки)	Не менее 23,8 / не более 23,8 + 0,3	Не менее 23,8 / не более 23,8 + 0,3	Не менее 23,8 / не более 23,8 + 0,3
Высота (открываемой части крышки)	Не более 5,9	Не более 5,9	Не более 5,9
Комментарий	Крышка закрывается защелкиванием	Крышка закрывается защелкиванием	Крышка закрывается защелкиванием

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

Вторичная упаковка: картонная коробка (размеры (длина × ширина × высота): 98 мм ± 10% × 45 мм ± 10% × 115 мм ± 10%.

В упаковку вложена инструкция.

Вес: 132 г ± 10%

Упаковка изделия обеспечивает достаточную защиту от механических, климатических воздействий при условии соблюдения правил транспортировки. Изделие упаковано герметично

Маркировка

Этикетки и процесс маркировки соответствуют серийным стандартам EN ISO 18113-1, ISO 18113-2, EN ISO 15223-1. В соответствии с ДИРЕКТИВАМИ EC Roche Diagnostics использует следующие символы и знаки:

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

Символ	Определение	Символ	Определение
	Внимание, см. инструкцию по применению		Только для диагностики <i>in vitro</i>
	Номер по каталогу		Код партии
	Производитель		Срок годности
	Знак СЕ с указанием номера уполномоченного органа		Содержимое набора
	Температурные ограничения		Содержит достаточно для п-испытаний
	Глобальный номер предмета торговли (GTIN)		QR-код
	Дата производства		Знак «Верх»

Маркировка картонной упаковки

1. Наименование
2. Каталогный номер (REF)
3. Название и адрес производителя
4. Страна происхождения
5. Содержимое
6. Обозначение: только для диагностики *in vitro*
7. СЕ-маркировка
8. Температурные ограничения
9. Предупреждение: см. инструкцию по применению, ссылка на электронную инструкцию по применению.
10. Содержит достаточно для п-испытаний (100)
11. QR-код
12. Глобальный номер предмета торговли (GTIN)
13. Номер лота
14. Срок годности
15. Дата изготовления
16. Логотип производителя
17. Обозначение, какая из сторон должна быть сверху

Маркировка кассеты с реагентами

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

Макет маркировки на русском языке

Реагенты в кассете для количественного определения **эверолимуса** иммунохемилюминесцентным методом в цельной крови человека для анализаторов и модулей иммунохимических **cobas e (Elecsys Everolimus Elecsys and cobas e analyzers / EVL)**

Регистрационное удостоверение № РЗН 2020/10833 от _____

Срок годности см. на упаковке

Дату изготовления см. на упаковке

Температура хранения см. на упаковке

Номер лота см. на упаковке

Производитель: «Roche Diagnostics GmbH» ("Рох Диагностикс ГмбХ"), Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany, Германия

Изделие предназначено только для диагностики *in vitro*

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

Кат. номер 06633188190

Требования к маркировке групповой упаковки

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

Условия транспортировки

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

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

Стерилизация

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

Требования к охране окружающей среды

Медицинское изделие при использовании, транспортировке и хранении не оказывает негативного

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

воздействия на человека и окружающую среду при соблюдении условий применения и мер предосторожности, указанных в инструкции.

Утилизация

Во избежание возможного загрязнения окружающей среды Реагенты в кассете для количественного определения эверолимуса иммунохемилюминесцентным методом в цельной крови человека для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Elecsys Everolimus), варианты исполнения с истекшим сроком годности, а также отходы, использованных реагентов, должны утилизироваться в соответствии с местными государственными и / или больничными нормативными требованиями.

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

Утилизация отходов упаковки.

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

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

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

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

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

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

Не утилизировать совместно с бытовыми отходами.

Гарантийные обязательства

Производитель (компания «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ")) гарантирует, что изделие соответствует спецификациям, заявленным на этикетке. Производитель несет ответственность за работу изделий только в случае их правильного использования в соответствии с инструкцией, а также соблюдения правил хранения и транспортировки.

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

НАСТОЯЩАЯ ОГРАНИЧЕННАЯ ГАРАНТИЯ ЗАМЕНЯЕТ СОБОЙ ИНЫЕ ГАРАНТИИ.

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

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

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

Претензии по качеству (рекламация)

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

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

В случае рекламации обращаться к производителю и / или уполномоченному представителю производителя. Тел.: +7 495 229-69-99, факс: +7 495 229-62-64

*Примечание:

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

cobas e 601: Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа "Кобас 6000" (cobas 6000) в различных конфигурациях, с принадлежностями, производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № РЗН 2015/3050 (состоит из модулей cobas e 501 и cobas e 601) (далее по тексту Платформа модульная cobas 6000, cobas 6000, cobas e 601).

cobas e 602: Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа "кобас" (cobas) в различных конфигурациях, с принадлежностями, вариант исполнения: "кобас 8000" (cobas 8000), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № ФСЗ 2012/12764 (состоит из модулей cobas e502/701/702 и cobas e602/e801) (далее по тексту платформа модульная cobas 8000, cobas 8000, e602).

Используется совместно с:

Набор калибраторов для количественного определения эверолимуса иммунохемилюминесцентным методом в цельной крови человека для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Everolimus CalSet Elecsys and cobas e analyzers), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия

Elecsys Everolimus



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

Набор контрольных материалов для контроля качества количественного определения эверолимуса иммунохемилюминесцентным методом в цельной крови человека для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (PreciControl Everolimus Elecsys and cobas e analyzers), производства "Рош Диагностикас ГмБХ", Германия

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

Нотариальная контора

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

Удостоверение копии

Настоящим сегодня подтверждается верность копии с представленного оригинала документа.

г. Маннхайм, [Штамп: 15 сентября 2021 г.]

[Подпись]

Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)

Нотариус в г. Маннхайм

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

Нотариальная контора Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth)*№ 7, 23*68161 Маннхайм * Идентификационный номер плательщика
НДС DE308834223
Тел. +49621860862-0 * Факс +49 621 860 862-89 * KANZLEI@NOTARIAT-Q7.DE * WWW.NOTARIAT-Q7.DE

Elecsys Everolimus

Текст на русском языке Инструкции по применению на медицинское изделие: Реагенты в кассете для количественного определения эверолимуса иммунохемилюминесцентным методом в цельной крови человека для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Elecsys Everolimus Elecsys and cobas e analyzers/EVL)

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

РАЗРАБОТЧИК

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

Утверждено

«Рош Диагностика ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Дата: 14 сентября 2021 года

от имени

[подпись]

Д-р. Манфред Бём (Dr. Manfred Böhm)

Менеджер отдела глобального нормативно-правового регулирования

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

Сандхофер Штрассе 116

D-68305 Маннхайм

(Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim)]

2021

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

Место нахождения органа управления: г. Маннхайм – Регистрационный суд: суд первой инстанции г. Маннхайма, № в торговом реестре: 3962 – Правление: Клаус Хаберда (Claus Haberda); Андреас Шмитц (Andreas Schmitz)

Председатель наблюдательного совета: д-р Томас Шинекер (Dr. Thomas Schinecker)

Список литературы

- 1 Седрани Р., Коттенс С., Кэллен Д. (Sedrani R, Cottens S, Kallen J) и др. "Химическая модификация рапамицина: открытие SDZ RAD". Журнал "Трансплантация" 1998;30:2192-2194.
- 2 Габарди С., Баролетти С.А. (Gabardi S, Baroletti SA). "Эверолимус: ингибитор сигнала пролиферации с клиническим применением в трансплантации органов, онкологии и кардиологии". Журнал "Фармакотерапия" 2010;30(10):1044-1056.
- 3 Будде К., Бекер Т., Арнс В. (Budde K, Becker T, Arns W) и др. Исследователи ZEUS исследования. "Режим без ингибитора кальцийнейрина на основе эверолимуса у реципиентов первичных трансплантатов почек: открытое, рандомизированное, контролируемое исследование". Журнал "Ланцет" (Lancet) 2011;377(9768):837-847. Опечатка в: Журнал "Ланцет" (Lancet) 2012;380(9858):1994.
- 4 Огустин Д.Д., Бодзиак К.А., Хрисик Д.Е. (Augustine J J, Bodziak KA, Hricik DE). "Использование сиролимуса при трансплантации паренхиматозных органов". Журнал "Лекарственные препараты" 2007;67(3):369-391.
- 5 Сегал С.Н. (Sehgal SN). "Сиролимус: его открытие, биологические свойства и механизм действия". Журнал "Трансплантация" 2003;35(Прил 3A):7S-14S. Обзор.
- 6 "Новартис" (Novartis). Зортесс (Зортресс) Вкладыш в упаковку. Доступно по адресу: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021560s000lbl.pdf [Последний раз принято 18-июн-2014].
- 7 Кахэн Б.Д., Кеовн П., Леви Г.А. (Kahan BD, Keown P, Levy GA) и др. "Терапевтический контроль лекарственных средств иммунодепрессантов в клинической практике". Журнал "Клиническая терапия" 2002;24(3):330-350.
- 8 Холт Д.В. (Holt DW). "Терапевтический контроль лекарственных средств иммунодепрессантов при трансплантации почки". Журнал "Текущее мнение в интенсивной терапии" 2002;11(6):657-663
- 9 Лорбер М.И., Понтиселли К., Велчел Д. (Lorber MI, Ponticelli C, Welchel J) и др. "Терапевтический лекарственный мониторинг эверолимуса при трансплантации почек в течение 12 месяцев применения, данные эффективности и безопасности". Журнал "Клиническая трансплантация" 2005;19:145-152.
- 10 Баблок В., Пассинг Х., Бендер Р. (Bablok W, Passing H, Bender R) и др. "Общий регрессионный метод для преобразования метода. Применение методов линейной регрессии для исследований сравнения методов, применяемых в клинической химии, Часть III". "Журнал клинической химии и клинической биохимии" 1988 Ноя.;26(11):783-790.

«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)
Сандхофер Штрассе 116, D-68305 Маннхайм
(Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim)
www.roche.com
+800 5505 6606

[Логотип: «Рош»]

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

Перевод выполнила переводчик
Грачева Вероника Александровна



**Российская Федерация
Город Москва**

Двадцать четвертого сентября две тысячи двадцать первого года

Я, Прокошенкова Елена Евгеньевна, нотариус города Москвы, свидетельствую
подлинность подписи переводчика Грачевой Вероники Александровны.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

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

44 - 2881

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

Е.Е. Прокошенкова



Прощитуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 17 (семнадцать) листов.

Е.Е. Прокошенкова



SEELER & DR. FELLMETH
NOTARE

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

Beglaubigte Ablichtung

Die Übereinstimmung nachstehender Fotokopie mit dem Original wird hiermit
beglaubigt.

Mannheim, den 15. SEP. 2021

Claudia Seeler
Notarin in Mannheim



ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

(INSTRUCTION FOR USE)

НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ

Реагенты в кассете для количественного определения эверолимуса
иммунохемилюминесцентным методом в цельной крови человека для анализаторов и
модулей иммунохимических cobas e (Elecsys Everolimus cobas e analyzers / EVL)

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

РАЗРАБОТЧИК:

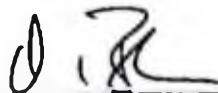
Roche Diagnostics GmbH, "Ротт Диагностика ГмбХ", Германия.
Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

Approved by

Roche Diagnostics GmbH

Date: 14 September 2021

i.V.



Dr. Manfred Böhm
Manager Global Regulatory Affairs

Stamp

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Straße 116
D-68305 Mannheim

2021

Roche Diagnostics GmbH; Sandhofer Strasse 116; D-68305 Mannheim; Telefon +49-621-758-0; Telefax +49-621-758-2880

Sitz der Gesellschaft: Mannheim - Registergericht: AG Mannheim HRB 3982 - Geschäftsführung: Claus Haberda; Andreas Schmitz -
Aufsichtsratsvorsitzender: Dr. Thomas Schinecker



07027257190

07027257500

100

Анализатор cobas e 402
cobas e 801

Русский

Системная информация

Код названия	ACN (номер теста)
EV	10126

Назначение

Иммуноанализатор для *in vitro* диагностики. Предназначен для количественного определения эверолимуса в цельной крови человека. Данный тест используется в качестве вспомогательного метода у пациентов, получающих терапию эверолимусом после трансплантации почек, печени и сердца.

Электрохемилюминесцентный иммуноанализатор "ECLIA" предназначен для использования на иммунохимических анализаторах cobas e.

Теоретическое обоснование

Эверолимус является производным сиролимуса и обычно применяется в форме для перорального приема. Его синтезируют путем присоединения 2-гидроксиметильной группы к атому углерода в положении 40 молекулы сиролимуса.¹ Препарат применяется во многих клинических областях, наиболее значимыми из которых являются трансплантация органов, онкология и кардиология.² Показано, что регулярная замена ингибиторов кальциневрина, таких как циклоспорин, на регулярную замену эверолимуса может способствовать улучшению клинических результатов у отдельных пациентов после трансплантации почек.³

Эверолимус оказывает иммуносупрессивное и антипролиферативное действие путем связывания с FKBP-12 и последующего ингибирования mTOR-опосредованного сигнального пути, что идентично механизму действия сиролимуса. Активность эверолимуса *in vivo* сопоставима с активностью сиролимуса.²

При попадании в клетку эверолимус связывается с иммуофилином FKBP-12, присутствующим в клетке в большом количестве. Комплекс эверолимус-FKBP-12 связывается с mTOR, который выполняет следующие две основные функции: 1) активация p70 S6 киназы — ключевого фермента в передаче сигнала, которая приводит к синтезу ДНК; 2) связывание эукариотического фактора инициации 4E (eIF-4E) с фосфорилированным термо- и кислотоустойчивым белком I (PHAS-I) — путь, который в большей степени участвует в синтезе белка. Связываясь с mTOR, эверолимус блокирует его функцию и таким образом ингибирует активацию p70 S6 киназы, что приводит к остановке клеточного цикла в фазе G1-S. При таком воздействии на mTOR ингибируются сигнальные пути, связанные с рецептором интерлейкина (IL)-2 и CD28.^{2,4,5}

Максимальная концентрация (C_{max}) эверолимуса достигается в течение 1-2 часов после перорального приема препарата.⁶ Как и сиролимус, эверолимус является субстратом P-гликопротеина и CYP3A4. Поэтому метаболизм в желудочно-кишечном тракте и перенос обратно в просвет кишечника могут существенно влиять на общую биодоступность эверолимуса.² Исходное лекарственное вещество метаболизируется главным образом в печени и кишечнике путем деметилирования, гидроксирования и расщепления кольца с образованием 6 основных метаболитов.² Около 75 % циркулирующего в крови эверолимуса связывается с эритроцитами, а около 75 % оставшейся фракции связывается с белками плазмы крови.² Период полувыведения у пациентов после трансплантации почки составляет 18-36 часов, что примерно вдвое меньше периода полувыведения сиролимуса. Период полувыведения у пациентов после трансплантации печени несколько дольше и составляет 35-40 часов.²

Наиболее распространенными побочными эффектами эверолимуса при его применении в составе иммуносупрессивной терапии являются периферические отеки, запор, артериальная гипертензия, тошнота, головная боль, инфекция мочевыводящих путей и гиперлипидемия. К побочным эффектам также относятся повышенный риск инфекции, развитие лимфом, тромбоз трансплантата, замедленное заживление ран, нефротоксичность, оппортунистические инфекции и посттрансплантационный сахарный диабет.⁶

Концентрация эверолимуса в крови у пациентов после трансплантации солидных органов коррелирует с терапевтической эффективностью и частотой побочных эффектов.² Из-за узкого терапевтического диапазона, значительного фармакокинетического лекарственного взаимодействия и высокой вариабельности между пациентами рекомендуется проводить терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) эверолимуса в цельной крови у всех пациентов после трансплантации солидных органов, что может привести к повышению эффективности препарата.^{2,4,9}

Принцип метода

Осаждение вручную:

Перед анализом с использованием теста Elecsys Everolimus образцы, калибраторы и контрольные материалы необходимо **предварительно обработать** с помощью реагента Elecsys ISD Sample Pretreatment.

Реагент разрушает клетки, экстрагирует эверолимус и осаждает большую часть белков крови. **Предварительно обработанные** образцы центрифугируют, а затем полученный супернатант, содержащий эверолимус, исследуют с использованием теста Elecsys Everolimus.

Принцип конкуренции. Общая продолжительность проведения анализа: 18 минут.

- 1-я инкубация: При инкубации 21 мкл предварительно обработанного образца со специфичным к эверолимусу биотинилированным антителом образуются иммунные комплексы, количество которых зависит от концентрации аналита в образце.
- 2-я инкубация: После добавления микрочастиц, покрытых стрептавидином, и производного эверолимуса, меченного рутениевым комплексом^{в)}, происходит связывание свободных участков биотинилированных антител с образованием комплекса галтен-антитело. Образовавшийся комплекс связывается с твердой фазой в результате взаимодействия биотина и стрептавидина.
- Реакционная смесь аспирируется в измерительную ячейку, где микрочастицы оседают на поверхность электрода в результате магнитного взаимодействия. Затем с помощью ProCell II M удаляются несвязавшиеся вещества. Затем приложенное к электроду напряжение вызывает хемилюминесцентную эмиссию, которая измеряется фотоумножителем.
- Результаты определяются с помощью 2-точечной калибровочной кривой, полученной для данного инструмента, и референсной калибровочной кривой, данные которой предоставляются через cobas link.

в) Трис(2,2'-бипиридил)рутений(II)-комплекс (Ru(bpy)₃²⁺)

Реагенты — рабочие растворы

Кассета cobas e rack промаркирована как EVL.

- M Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 1 флакон, 6.1 мл: Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 0.72 мг/мл; консервант.
- R1 Анти-эверолимус-Ат-биотин, 1 флакон, 9.9 мл: Биотинилированное моноклональное антитело к эверолимусу (кроличье) 35 мкг/л; фосфатный буфер 100 ммоль/л, pH 7.8; консервант.
- R2 Производное эверолимуса-Ru(bpy)₃²⁺, 1 флакон, 6.8 мл: Производное эверолимуса, меченное рутениевым комплексом, 18 мкг/л; цитратный буфер 10 ммоль/л, pH 6.0; консервант.

Меры предосторожности и предупреждения

Для *in vitro* диагностики для использования квалифицированным медицинским персоналом. Соблюдайте стандартные меры предосторожности, требуемые при обращении со всеми лабораторными реагентами.

Отходы из инфекционных отделений или микробиологических лабораторий:

Тестирование: обращайтесь с отходами как с потенциально биологически опасным материалом. Утилизируйте отходы в соответствии с утвержденными инструкциями и методами.

Воздействие на окружающую среду:

Соблюдайте все соответствующие местные правила безопасной утилизации.

Информация о безопасности предоставляется профессиональному персоналу по запросу.

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



Предупреждение

H317 Может вызывать аллергическую реакцию кожи.

Меры предосторожности:

P261 Старайтесь не вдыхать пыль / дым / газ / туман / пары / аэрозоли.

P272 Загрязненную рабочую одежду не следует выносить за пределы рабочего места.

P280 Носите защитные перчатки.

Ответные действия:

P333 + P313 При появлении раздражения кожи или сыпи: Обратиться за медицинской консультацией / помощью.

P362 + P364 Снимите загрязненную одежду и постирайте ее перед следующим использованием.

Меры предосторожности при утилизации:

P501 Утилизировать содержимое/контейнер на соответствующем заводе по утилизации отходов.

Маркировка о безопасности продукта соответствует руководству EU GHS.

Контактный телефон для всех стран: +49-621-7590

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

Приготовление рабочего раствора

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

Вся информация, необходимая для правильной работы, доступна через cobas iPLC.

Хранение и стабильность

Хранить при 2-8 °C.

Не замораживать.

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

Стабильность:	
в неэкспонированном виде при 2-8 °C	до окончания указанного срока годности
на борту анализаторов	16 недель

Сбор и подготовка материала для исследования

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

Цельная кровь с K₂-ЭДТА и K₃-ЭДТА.

Образцы, отобранные в пробирки с ЭДТА, могут храниться в течение 5 дней при 15-25 °C или в течение 7 дней при 2-8 °C перед

проведением тестирования. Если тестирование будет отложено более чем на 7 дней, храните образцы в замороженном виде при температуре -20 °C (± 5 °C) или ниже не более 6 месяцев.

Допускается только однократное замораживание. После размораживания образцы необходимо тщательно перемешать для обеспечения единообразия при проведении теста.

Тщательно перемешайте размороженные образцы вручную, на барабанном смесителе или встряхивателе-качалке. Осмотрите образцы. Если наблюдается расслоение, продолжайте перемешивать до тех пор, пока образцы не станут визуально однородными.

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

Не использовать образцы, инактивированные посредством тепловой обработки.

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

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

Соблюдайте осторожность при работе с образцами пациентов во избежание перекрестной контаминации. Рекомендуется использовать одноразовые пипетки или наконечники.

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

Из-за эффектов испарения предварительно обработанные образцы следует тестировать/измерять в течение 30 минут после вскрытия флаконов и загрузки образцов в анализатор. Избегайте задержек между загрузкой и выполнением измерения, поскольку предварительно обработанные образцы остаются стабильными на борту анализатора в течение 30 минут.

Для проведения повторного анализа требуется повторить процедуру предварительной обработки образцов вручную.

Состав набора

См. раздел "Реагенты – рабочие растворы".

Необходимые материалы (не входят в набор)

- [REF] 05889073190, ISD Sample Pretreatment, 1 x 30 мл
- [REF] 06633196190, Everolimus CalSet, для 6 x 1.0 мл
- [REF] 07294131190, PreciControl Everolimus, для 3 x 3.0 мл
- [REF] 11776576322, CalSet Vials, 2 x 56 пустых флаконов с закрывающимися крышками
- [REF] 07299001190, Diluent Universal, 45.2 мл разбавителя для образцов
- Общее лабораторное оборудование
- Анализатор cobas e
- Высокоточные пипетки (для работы с реагентом ISD Sample Pretreatment используйте только пипетки с позитивным вытеснением)
- Микроцентрифужные пробирки (объемом 2.0 мл)
- Микроцентрифуга (не менее 10000 g)
- Вортекс
- Барабанный смеситель или встряхиватель-качалка

Вспомогательные материалы для анализаторов cobas e 402 и cobas e 801:

- [REF] 06908799190, ProCell II M, 2 x 2 л, субстрат-реагент
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 л, промывающий буфер
- [REF] 07485409001, Reservoir Cup, 8 контейнеров для ProCell II M и CleanCell M
- [REF] 06908853190, PreClean II M, 2 x 2 л, промывочный раствор

05894302001, Assay Tip/Assay Cup, комплект аналитических кончиков и одноразовых наконечников из 6 упаковок х 6 штативов х 105 наконечников и 105 пробирок, 3 мешка для отходов

07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 контейнера с соплами для чистящего раствора ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, используемого для очистки путей циркуляции предварительного блока Liquid Flow Cleaning Detection Unit

07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 контейнер с соплом для чистящего раствора ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, используемого для очистки путей циркуляции блока предварительной промывки Liquid Flow Cleaning PreWash Unit

11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 л 100 мл, чистящий раствор

Предварительная обработка образцов вручную

Для предварительной обработки калибраторов, контрольных материалов и/или образцов выполните следующие действия. Прочитайте ниже **технические примечания** прилагающиеся к каждой части инструкции и должны быть внимательно прочтены перед выполнением каждого этапа. Выполните этапы с 1 по 7 для предварительной обработки калибраторов, контрольных материалов и/или образцов.

Этапы	Технические примечания
1. Дайте постоять всем реагентам, калибраторам, контрольным материалам и образцам при 20-25 °C, чтобы они нагрелись до указанной температуры. Аккуратно и тщательно перемешайте все калибраторы, контрольные материалы и образцы перед использованием.	Не перемешивать на вортексе. Жидкости можно перемешивать вручную, на барабанном смесителе или встряхивателе-качалке. Калибраторы и контрольные материалы представляют собой гемолизат из цельной крови и могут немного отличаться по внешнему виду от образцов цельной крови.
2. Промаркируйте по одной микроцентрифужной пробирке для каждого калибратора, контрольного материала и/или образца, подлежащего предварительной обработке.	Отсутствуют
3. Используя высокоточную пипетку, перенесите 300 мкл каждого калибратора, контрольного материала и/или образца в микроцентрифужную пробирку с соответствующей маркировкой.	Используйте новый наконечник для каждого калибратора, контрольного материала и/или образца.
4. Используя высокоточную пипетку, добавьте 300 мкл реагента ISD Sample Pretreatment в каждую микроцентрифужную пробирку. Сразу же закройте каждую пробирку крышкой и немедленно переходите к этапу 5.	Примечание: реагент ISD Sample Pretreatment обладает высокой летучестью. Держите пробирки плотно закрытыми, когда они не используются, во избежание испарения.

Этапы	Технические примечания
5. Перемешайте каждую микроцентрифужную пробирку на вортексе в течение не менее чем 10 секунд. Если этого не сделать, супернатант может приобрести красный цвет. См. этап 6, техническое примечание.	Примечание. Если не перемешать каждую пробирку на вортексе сразу после добавления реагента ISD Sample Pretreatment, результаты теста могут оказаться ошибочными. Смесь из образца и реагента должна быть полностью гомогенной сразу после перемешивания. Требуется визуальная оценка.
6. Центрифугируйте образцы не менее 4 минут в микроцентрифуге (≥ 10000 g).	В центрифугированных образцах должны хорошо различаться осадок и прозрачный супернатант. Супернатант не должен быть мутным или иметь красный оттенок. Если супернатант красный, утилизируйте его и замените заново экстрагированным образцом.
7. Перенесите каждый супернатант непосредственно в соответствующий флакон и немедленно закройте каждый флакон. Образцы готовы для тестирования.	Предварительно обработанные образцы могут храниться в закрытых пробирках в течение 4 часов при комнатной температуре. Обратите внимание: Из-за эффектов испарения предварительно обработанные образцы следует тестировать/измерять в течение 30 минут после вскрытия флаконов и загрузки образцов в анализатор. Избегайте задержек между загрузкой и выполнением измерения, поскольку предварительно обработанные образцы остаются стабильными на борту анализатора в течение 30 минут. Отсутствие задержек обеспечивается путем анализа образцов для определения эверолимуса в серийном режиме: Исходя из среднего времени обработки образцов системой, одновременно можно загружать не более 35 образцов для определения эверолимуса на каждую откалиброванную измерительную ячейку анализатора.

Анализ

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

Перемешивание микрочастиц перед использованием происходит автоматически.

Заранее охлажденную (хранившуюся при 2-8 °C) кассету cobas e на тест-менеджера реагентов. Избегайте образования пены. Система автоматически регулирует температуру реагентов и автоматически закрывает кассету cobas e.

Калибровка

Проверяемость: Этот метод был стандартизирован относительно эталонных гравиметрическим методом мастер-калибраторов с точно определенными концентрациями чистого вещества эверолимуса в сыворотке цельной крови человека.

Полученная референсная калибровочная кривая используется для анализатора с помощью соответствующего набора калибраторов CalSet.

Набор калибраторов Everolimus CalSet необходимо предварительно обработать непосредственно перед калибровкой.

Частота калибровки: калибровка должна быть выполнена однократно для каждого лота реагента с использованием свежего реагента (т. е. кассеты cobas e rack, которая находилась на борту анализатора не более 24 часов после регистрации).

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

Обновление калибровки рекомендовано в следующих случаях:

- каждые 28 дней при использовании одного и того же лота реагента
- каждые 28 дней при использовании одной и той же кассеты cobas e rack на анализаторе;
- по мере необходимости: например, когда результаты контроля качества выходят за пределы установленного диапазона.

Контроль качества

Для контроля качества используется контрольный материал PreciControl Everolimus.

Контрольные материалы PreciControl Everolimus необходимо предварительно обработать непосредственно перед измерением.

Также можно использовать другие пригодные контрольные материалы.

Контрольные материалы для различных диапазонов концентраций должны проводиться как одиночные определения минимум один раз каждые 24 часа при проведении теста, один раз для каждой кассеты cobas e и после каждой калибровки.

Контрольные интервалы и пределы должны быть адаптированы в соответствии с требованиями конкретной лаборатории. Полученные значения должны попадать в установленные пределы. Каждая лаборатория должна выработать правила, позволяющие принять корректирующие меры в случае, если значения выходят за установленные пределы.

При необходимости проведите повторный анализ соответствующих образцов.

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

Расчет

Анализатор автоматически рассчитывает концентрацию аналита в каждом образце (в нг/мл, нмоль/л или мкг/л).

Коэффициенты пересчета: $\text{нг/мл} \times 1.0 = \text{мкг/л}$
 $\text{нг/мл} \times 1.044 = \text{нмоль/л}$

Ограничения — интерференция

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

Эндогенные вещества

Вещество	Испытанная концентрация
Альбумин	$\leq 7.0 \text{ г/дл}$
Билирубин	$\leq 1129 \text{ мкмоль/л}$ или $\leq 66.0 \text{ мг/дл}$
Бiotин	$\leq 287 \text{ нмоль/л}$ или $\leq 70.0 \text{ нг/мл}$
Холестерин	$\leq 500 \text{ мг/дл}$

Вещество	Испытанная концентрация
HARA (человеческие анти-кроличьи антитела)	$\leq 10.0 \text{ мкг/мл}$
Гематокрит	15-60 %
IgG	$\leq 7.0 \text{ г/дл}$
IgM	$\leq 1.0 \text{ г/дл}$
IgA	$\leq 1.6 \text{ г/дл}$
Интралипид	$\leq 2000 \text{ мг/дл}$
Ревматоидные факторы	до 1200 ME/мл
Мочевая кислота	$\leq 30.0 \text{ мг/дл}$

Критерий: для концентраций 0.50-3.0 нг/мл отклонение составляет $\leq 0.60 \text{ нг/мл}$. Для концентраций $> 3.0 \text{ нг/мл}$ отклонение составляет $\leq \pm 20 \%$.

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

Действующие вещества фармацевтических препаратов
 In vitro были протестированы 16 широко применяемых действующих веществ фармацевтических препаратов. Влияния на результаты теста не обнаружено.

Кроме того, были испытаны отдельные лекарственные вещества, перечисленные ниже. Из-за перекрестной реактивности с сиролимузом при переходе с одного лекарственного препарата на другой результаты определения уровня текущего иммунодепрессанта в крови могут оказаться завышенными. Поэтому не используйте образцы, которые были отобраны у пациентов, получающих сиролимус или переходящих с сиролимуса на эверолимус. Переходный период может быть приблизительно рассчитан на основе периода полувыведения отмененного лекарственного вещества. Например, по прошествии 3 периодов полувыведения в крови остается 12.5 % лекарственного вещества.⁶

Отдельные лекарственные вещества

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

Активное вещество	Испытанная концентрация
Триптоприм	40 мкг/мл
Ибукломин	6 мг/дл

В редких случаях возможна интерференция из-за чрезвычайно высокого титра антител к аналит-специфичным антителам, агрегации или рутению. Подходящий дизайн теста позволяет свести к минимуму эти эффекты.

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

Пределы и диапазоны измерений

Диапазон измерений

0,5-30,0 нг/мл (определяется по значению предела обнаружения и максимальному значению мастер-калибровки). Значения ниже предела обнаружения отображаются как < 0,5 нг/мл. Значения выше диапазона измерений отображаются как > 30,0 нг/мл.

Нижние пределы измерений

Предел измерения холостой пробы, предел обнаружения и предел количественного определения

Предел измерения холостой пробы = 0,4 нг/мл

Предел обнаружения = 0,5 нг/мл

Предел количественного определения = 1,0 нг/мл

Определение предела измерения холостой пробы, предела обнаружения и предела количественного определения проводилось в соответствии с требованиями директивы EP17-A2 Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI).

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

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

Предел количественного определения - это самая низкая концентрация аналита в образце, которую можно точно измерить с общей допустимой относительной погрешностью ≤ 25 %.

Разведение

Образцы с концентрациями эверолимуса выше диапазона измерений можно развести вручную 1:2 с помощью дилуэнта Diluent Universal перед предварительной обработкой образцов вручную. Концентрация разведенного образца должна составлять > 12 нг/мл.

После ручного разведения необходимо умножить полученный результат на коэффициент разведения.

Ожидаемые значения

Для концентрации эверолимуса в цельной крови не существует установленного терапевтического диапазона. Сложность клинического случая, индивидуальные различия в чувствительности к иммуносупрессивному и нефротоксическому действию эверолимуса, одновременное назначение других иммунодепрессантов, тип трансплантата, время после трансплантации и ряд других факторов определяют различия в требованиях к оптимальным уровням эверолимуса в крови. Отдельные значения эверолимуса не могут использоваться в качестве единственного индикатора необходимости внесения изменений в схему лечения. Каждый пациент перед коррекцией терапии должен пройти тщательное клиническое обследование, и каждый использующий тест врач должен установить диапазоны на основе своего клинического опыта.

Эти диапазоны будут варьироваться в зависимости от используемого коммерческого теста для диагностики *in vitro*. Диапазоны должны быть установлены для каждого используемого коммерческого теста.

Технические характеристики

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

Воспроизводимость (прецизионность)

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

Анализаторы cobas e 402 и cobas e 801					
		Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность	
Образец	Среднее значение нг/мл	Станд. откл. (SD) нг/мл	Коеф. вариации (CV) %	Станд. откл. (SD) нг/мл	Коеф. вариации (CV) %
HSP ^{b)} 1	1.33	0.068	5.1	0.081	6.1
HSP 2	2.53	0.102	4.0	0.129	5.1
HSP 3	7.43	0.220	3.0	0.323	4.3
HSP 4	14.8	0.375	2.5	0.589	4.0
HSP 5	28.5	0.847	3.0	1.30	4.6
PC ^{c)} Everolimus 1	3.64	0.128	3.5	0.167	4.6
PC Everolimus 2	9.22	0.284	3.1	0.373	4.0
PC Everolimus 3	19.0	0.566	3.0	0.735	3.9

b) HSP = Пул образцов крови человека

c) PC = PreciControl

Сравнение методов

a) При сравнении теста Elecsys Everolimus, [REF] 06633188190 (y), и автоматического иммунотеста (x) с использованием клинических образцов были получены следующие корреляции:

Количество исследованных образцов: 151

Регрессия Пассинга — Баблока¹⁰ Взвешенная регрессия Деминга

$$y = 0.939x + 1.69$$

$$y = 1.05x + 1.03$$

$$r = 0.753$$

$$r = 0.910$$

Концентрации в образцах составляли от 1,0 до 19,6 нг/мл.

b) При сравнении теста Elecsys Everolimus, [REF] 06633188190 (y), и метода ЖХ-МС-МС (x) с использованием клинических образцов были получены следующие корреляции:

Количество исследованных образцов: 184

Регрессия Пассинга — Баблока¹⁰ Взвешенная регрессия Деминга

$$y = 1.13x + 0.905$$

$$y = 1.20x + 0.580$$

$$r = 0.840$$

$$r = 0.947$$

Концентрации в образцах составляли от 1,5 до 20,2 нг/мл.

c) При сравнении теста Elecsys Everolimus, [REF] 07027257190 (анализатор cobas e 801; y), с тестом Elecsys Everolimus, [REF] 06633188190 (анализатор cobas e 601; x), были получены следующие корреляции (нг/мл):

Количество исследованных образцов: 163

Регрессия Пассинга — Баблока¹⁰ Линейная регрессия

$$y = 0.981x - 0.146$$

$$y = 0.997x - 0.266$$

$$r = 0.947$$

$$r = 0.997$$

Концентрации в образцах составляли от 0,528 до 30,0 нг/мл.

Elecsys Everolimus

cobas®

д) При сравнении теста Elecsys Everolimus, [REF] 07027257190 (анализатор cobas e 402; y), с тестом Elecsys Everolimus, [REF] 07027257190 (анализатор cobas e 801; x), были получены следующие корреляции (нг/мл):

Количество исследованных образцов: 154

Регрессия Пассинга — Баблока¹⁰ Линейная регрессия

$$y = 1.06x + 0.125$$

$$y = 0.986x + 0.547$$

$$r = 0.958$$

$$r = 0.997$$

Концентрации в образцах составляли от 0.924 до 29.8 нг/мл.

Аналитическая специфичность

Метаболит	Максимальная добавленная концентрация нг/мл	Максимальная перекрестная реактивность ^{д)} %
24-гидроксизверолimus	25	21.3
25-гидроксизверолimus	25	15.4
45/46-гидроксизверолimus	25	6.0
PKF 226-320 (RAD SA)	25	9.8
PKF 299-255 (RAD PSA)	25	10.1
RAD-PC	25	109.3

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

Список литературы

- 1 Sedrani R, Cottens S, Kallen J, et al. Chemical modification of rapamycin: the discovery of SDZ RAD. Transplant Proc 1998;30:2192-2194.
- 2 Gabardi S, Baroletti SA. Everolimus: a proliferation signal inhibitor with clinical applications in organ transplantation, oncology, and cardiology. Pharmacotherapy 2010;30(10):1044-1056.
- 3 Budde K, Becker T, Ama W, et al. ZEUS Study Investigators. Everolimus-based, calcineurin-inhibitor-free regimen in recipients of de novo kidney transplants: an open-label, randomised, controlled trial. Lancet 2011;377(9768):837-847. Erratum in: Lancet. 2012;380(9858):1994.
- 4 Augustine JJ, Bodziak KA, Hricik DE. Use of sirolimus in solid organ transplantation. Drugs 2007;67(3):369-391.
- 5 Sehgal SN. Sirolimus: its discovery, biological properties, and mechanism of action. Transplant Proc 2003;35(Suppl 3A):7S-14S. Review.
- 6 Novartis. Zortress Package Insert. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021560s000lbl.pdf [Last accessed 18-Jun-2014].
- 7 Kahan BD, Keown P, Levy GA, et al. Therapeutic drug monitoring of immunosuppressant drugs in clinical practice. Clin Ther 2002;24(3):330-350.
- 8 Holt DW. Therapeutic drug monitoring of immunosuppressive drugs in kidney transplantation. Curr Opin Nephrol Hypertens 2002;11(6):657-663.
- 9 Lorber MI, Ponticelli C, Whetzel J, et al. Therapeutic drug monitoring for everolimus in kidney transplantation using 12-month exposure, efficacy, and safety data. Clin Transplant 2005;19:145-152.
- 10 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

Для более подробной информации обращайтесь к Руководству оператора соответствующих анализаторов и инструкциям по

применению ко всем необходимым компонентам, используемым в работе.

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

О любом серьезном происшествии, связанном с изделием, необходимо сообщить производителю и в компетентный орган государства — члена ЕС, в котором находится пользователь и/или пациент.

Сводный отчет о безопасности и технических характеристиках представлен по ссылке:

<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

Символы

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

CONTENT	Состав набора
SYSTEM	Анализаторы/приборы, на которых можно использовать реагенты
REAGENT	Реагент
CALIBRATOR	Калибратор
→	Объем после растворения или смешивания
GTIN	Номер в системе международной торговли

Дополнительные, удаленные или измененные символы отображаются на индикаторе информации в меню.

© 2021, Roche Diagnostics

CE 0123



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 118, D-68305 Mannheim
www.roche.com
☎ +800 5605 6606



Elecsys Everolimus

cobas®

Приложение I. Раздел предназначен специально для инструкции по применению на русском языке

pH	
R1	7,7-7,9
R2	5,9-6,1
M	7,4 ± 0,05

Чувствительность

Аналитическая чувствительность составляет не более 0,5 нг/мл

Линейность

Линейность была оценена в соответствии с процедурой CLSI EP06 A.

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

Воспроизводимость

Максимально допустимый коэффициент вариации не более 8 %

Тест на открытие

Извлечение в смешанном образце в пределах 90 - 110 %.

Расчет

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

Коэффициенты пересчета: нг/мл x 1.0 = мкг/л
нг/мл x 1.044 = нмоль/л

Стабильность

Хранить при 2-8 °C. (максимальный срок годности – 24 месяца. Дату производства см. на упаковке)

Не замораживать.

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

Стабильность:	
в нескрытом виде при 2-8°C	до истечения указанного срока годности
На борту анализаторов	16 недель

Комплект поставки

В комплект поставки входят:

Реагенты в кассете для количественного определения эверолимуса иммунохемилюминесцентным методом в цельной крови человека для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Elecsys Everolimus Elecsys and cobas e analyzers / EVL)

Упаковка

Параметры кассеты:

Материал: Полипропилен

Размеры (длина x ширина x высота): 78 мм ± 10% x 22 мм ± 10% x 110 мм ± 10%

Объем пустого флакона (максимальная вместимость флакона): 26 мл ± 10%

Толщина стенки флакона: 0,75 мм ± 10%

Тип размещения на приборе: крепится в специальных пазах на анализаторе

Метод забора реагента из кассеты: аспирация

Габаритные размеры крышек флаконов в первом, втором и третьем отделениях кассеты:

Крышка	Размеры [мм]	Комментарий
--------	--------------	-------------

	Длина (всей крышки)	Ширина (всей крышки)	Высота (всей крышки)	
Флакон с реагентом M (прозрачная крышка)	25,8 ± 10%	21,8 ± 10%	28,8 ± 10%	Крышка закрывается защелкиванием
Флакон с реагентом R1 (черная крышка)	25,8 ± 10%	21,8 ± 10%	28,8 ± 10%	Крышка закрывается защелкиванием
Флакон с реагентом R2 (черная крышка)	25,8 ± 10%	21,8 ± 10%	28,8 ± 10%	Крышка закрывается защелкиванием

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

Вторичная упаковка: картонная коробка (размеры (длина x ширина x высота): 95 мм ± 10% x 34 мм ± 10% x 114 мм ± 10%.

Вес: 122 г ± 10%

Упаковка изделия обеспечивает достаточную защиту от механических, климатических воздействий при условии соблюдения правил транспортировки. Изделие упаковано герметично

Маркировка

Этикетки и процесс маркировки соответствуют серийным стандартам EN ISO 18113-1, ISO 18113-2, EN ISO 15223-1. В соответствии с ДИРЕКТИВАМИ EC Roche Diagnostics использует следующие символы и знаки:

Символ	Определение	Символ	Определение
	Внимание, см. инструкцию по применению		Только для диагностики <i>in vitro</i>
	Номер по каталогу		Код партии
	Производитель		Срок годности
	Знак CE с указанием номера уполномоченного органа		Содержимое набора
	Температурные ограничения		Содержит достаточно для испытаний
	Глобальный номер предмета торговли (GTIN)		QR-код
	Дата производства		Знак «Верх»

Маркировка картонной упаковки

1. Наименование
2. Каталожный номер (REF)
3. Название и адрес производителя
4. Страна происхождения
- Содержимое

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

6. Обозначение: только для диагностики *in vitro*
7. CE-маркировка
8. Температурные ограничения
9. Предупреждение: см. инструкцию по применению, ссылка на электронную инструкцию по применению.
10. Содержит достаточно для *n*-испытаний (100)
11. QR-код
12. Глобальный номер предмета торговли (GTIN)
13. Номер лота
14. Срок годности
15. Дата изготовления
16. Логотип производителя
17. Обозначение, какая из сторон должна быть сверху

Маркировка кассеты с реагентами

1. Наименование
2. Артикульный номер
3. Состав
4. QR-код
5. Предупреждение только для использования *in-vitro*
6. Номер лота
7. Срок годности
8. Температурные ограничения
9. Достаточно для проведения 100 тестов
10. Логотип изготовителя

Макет маркировки на русском языке

Реагенты в кассете для количественного определения эверолимуса иммунохемилюминесцентным методом в цельной крови человека для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Elecsys Everolimus cobas e analyzers / EVL)

Регистрационное удостоверение № РЗН 2020/10833
от _____

Срок годности см. на упаковке
Дата изготовления см. на упаковке
Температура хранения см. на упаковке
Номер лота см. на упаковке

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

Изделие предназначено только для диагностики *in vitro*

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

Кат. номер 07027257190

Требования к маркировке групповой упаковки

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

Условия транспортировки

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

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

Стерилизация

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

Требования к охране окружающей среды

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

Утилизация

Во избежание возможного загрязнения окружающей среды Реагенты в кассете для количественного определения эверолимуса иммунохемилюминесцентным методом в цельной крови человека для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Elecsys Everolimus), варианты исполнения с истекшим сроком годности, а также отходы, использованных реагентов, должны утилизироваться в соответствии с местными государственными и / или больничными нормативными требованиями.

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

Утилизация отходов упаковки.

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

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

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

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

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

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

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

Не утилизировать совместно с бытовыми отходами.

Гарантийные обязательства

Производитель (компания «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ")) гарантирует, что изделие соответствует спецификациям, заявленным на этикетке. Производитель несет ответственность за работу изделий только в случае их правильного использования в соответствии с инструкцией, а также соблюдения правил хранения и транспортировки.

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

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

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

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

Претензии по качеству (рекламация)

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

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

В случае рекламации обращаться к производителю и / или уполномоченному представителю производителя. Тел.: +7 495 229-69-99, факс: +7 495 229-62-64

*Примечание:

cobas e 801: Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа "cobas" (cobas) в различных конфигурациях, с принадлежностями, вариант исполнения: "cobas 8000" (cobas 8000), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № ФСЗ 2012/12764 (состоит из модулей cobas c502/701/702 и cobas e602/e801) (далее по тексту платформа модульная cobas 8000, cobas 8000, e801).

Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа "cobas" (cobas) в различных конфигурациях, с принадлежностями, вариант исполнения: "cobas pro" (cobas pro), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, (состоит из модулей cobas c503 и cobas e801) (далее по тексту платформа модульная cobas pro, cobas pro, e801).

cobas e402: Платформа модульная «cobas пьюр» для проведения иммунологических и фотометрических анализов, с принадлежностями (cobas® pure integrated solutions), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия (состоит из модулей cobas c303, e402) (далее по тексту платформа модульная cobas pure, cobas pure, e402)

Используется совместно с:

Набор калибраторов для количественного определения эверолимуса иммунохемилюминесцентным методом в цельной крови человека для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Everolimus CalSet Elecsys and cobas e analyzers), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия

Набор контрольных материалов для контроля качества количественного определения эверолимуса иммунохемилюминесцентным методом в цельной крови человека для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (PreciControl Everolimus Elecsys and cobas e analyzers), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия

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

Нотариальная контора

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

Удостоверение копии

Настоящим сегодня подтверждается верность копии с представленного оригинала документа.

г. Маннхайм, [Штамп: 15 сентября 2021 г.]

[Подпись]

Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)

Нотариус в г. Маннхайм

[Гербовая печать: Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)

Нотариус в г. Маннхайм]

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

Тел. +49621860862-0 * Факс +49 621 860 862-89 * KANZLEI@NOTARIAT-07.DE * WWW.NOTARIAT-07.DE

Elecsys Everolimus

Текст на русском языке Инструкции по применению на медицинское изделие: Реагенты в кассете для количественного определения эверолимуса иммунохемилюминесцентным методом в цельной крови человека для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Elecsys Everolimus cobas e analyzers/EVL)

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

РАЗРАБОТЧИК

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

Утверждено

«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Дата: 14 сентября 2021 года

от имени

[подпись]

Д-р. Манфред Бём (Dr. Manfred Böhm)

Менеджер отдела глобального нормативно-правового регулирования

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

Сандхофер Штрассе 116

D-68305 Маннхайм

(Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim)]

2021

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

Место нахождения органа управления: г. Маннхайм – Регистрационный суд: суд первой инстанции г. Маннхайма, № в торговом реестре: 3962 – Правление: Клаус Хаберда (Claus Haberda); Андреас Шмитц (Andreas Schmitz)

Председатель наблюдательного совета: д-р Томас Шинекер (Dr. Thomas Schinecker)

Список литературы

- 1 Седрани Р., Коттенс С., Кэллен Д. (Sedrani R, Cottens S, Kallen J) и др. "Химическая модификация рапамицина: открытие SDZ RAD". Журнал "Трансплантация" 1998;30:2192-2194.
- 2 Габарди С., Баролетти С.А. (Gabardi S, Baroletti SA). "Эверолимус: ингибитор сигнала пролиферации с клиническим применением в трансплантации органов, онкологии и кардиологии". Журнал "Фармакотерапия" 2010;30(10):1044-1056.
- 3 Будде К., Бекер Т., Арнс В. (Budde K, Becker T, Arns W) и др. Исследователи ZEUS исследования. "Режим без ингибитора кальцийнейрина на основе эверолимуса у реципиентов первичных трансплантатов почек: открытое, рандомизированное, контролируемое исследование". Журнал "Ланцет" (Lancet) 2011;377(9768):837-847. Печатка в: Журнал "Ланцет" (Lancet) 2012;380(9858):1994.
- 4 Огустин Д.Д., Бодзиак К.А., Хрисик Д.Е. (Augustine J J, Bodziak KA, Hricik DE). "Использование сиролимуса при трансплантации паренхиматозных органов". Журнал "Лекарственные препараты" 2007;67(3):369-391.
- 5 Сегал С.Н. (Sehgal SN). "Сиролимус: его открытие, биологические свойства и механизм действия". Журнал "Трансплантация" 2003;35(Прил 3A):7S-14S. Обзор.
- 6 "Новартис" (Novartis). Зортесс (Зортресс) Вкладыш в упаковку. Доступно по адресу: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021560s000lbl.pdf [Последний раз принято 18-июн-2014].
- 7 Кахэн Б.Д., Кеови П., Леви Г.А. (Kahan BD, Keown P, Levy GA) и др. "Терапевтический контроль лекарственных средств иммунодепрессантов в клинической практике". Журнал "Клиническая терапия" 2002;24(3):330-350.
- 8 Холт Д.В. (Holt DW). "Терапевтический контроль лекарственных средств иммунодепрессантов при трансплантации почки". Журнал "Текущее мнение в интенсивной терапии" 2002;11(6):657-663
- 9 Лорбер М.И., Понтиселли К., Велчел Д. (Lorber MI, Ponticelli C, Whelchel J) и др. "Терапевтический лекарственный мониторинг эверолимуса при трансплантации почек в течение 12 месяцев применения, данные эффективности и безопасности". Журнал "Клиническая трансплантация" 2005;19:145-152.
- 10 Баблок В., Пассинг Х., Бендер Р. (Bablok W, Passing H, Bender R) и др. "Общий регрессионный метод для преобразования метода. Применение методов линейной регрессии для исследований сравнения методов, применяемых в клинической химии, Часть III". "Журнал клинической химии и клинической биохимии" 1988 Ноя.;26(11):783-790.

«Рош Диагностика ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)
Сандхофер Штрассе 116, D-68305 Маннхайм
(Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim)
www.roche.com
+800 5505 6606

[Логотип: «Рош»]

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

Перевод выполнила переводчик
Грачева Вероника Александровна

A handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping loops and strokes, positioned above a horizontal line.

**Российская Федерация
Город Москва
Двадцать четвертого сентября две тысячи двадцать первого года**

Я, Прокошенкова Елена Евгеньевна, нотариус города Москвы, свидетельствую подлинность подписи переводчика Грачевой Вероники Александровны.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

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

44-2883

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

Е.Е. Прокошенкова

Прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 15 (пятнадцать) листов.

Е.Е. Прокошенкова