

«СОГЛАСОВАНО»

Генеральный директор
ООО «Био-Рад Лаборатории»



А.Я. Шестаков

2019 г.

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор направления «Клинические
исследования»

ООО «Независимая лаборатория ИНВИТРО»



Я.Э. Новикова

2019 г.

Инструкция по применению

медицинского изделия для диагностики in vitro

Набор реагентов для определения нетрепонемных антител (реагинов), образующихся при сифилисе, в сыворотке и/или плазме крови человека методом агглютинации – RPR

Исполнение RPR – 100 тестов

Исполнение RPR – 500 тестов

Bio-Rad (Био-Рад), Франция

RPR

**KITS FOR THE DETECTION
OF NON TREPONEMAL SYPHILIS-ASSOCIATED, REAGIN, ANTIBODIES
IN HUMAN SERUM AND/OR PLASMA BY AGGLUTINATION**

RPR - 100 tests

RPR - 500 tests

INSTRUCTION FOR USE

BIO-RAD

RPR

▽Σ 100

REF 72515

▽Σ 500

REF 72516

-
- (BG)** • Други езици можете да получите от представителя на Bio-Rad. Задължително използвайте варианта на листовката, описан върху опаковката (i).
- (CZ)** • Ostatní požadované jazyky jsou k dispozici u vašeho místního prodejce Bio-Rad. Používejte pouze verzi příbalového letáku uvedenou na obalu (i).
- (DE)** • Andere Sprachen sind auf Anfrage von Ihrer Bio-Rad-Vertretung vor Ort erhältlich. Es ist zwingend die auf der Schachtel genannte Version der Packungsbeilage zu verwenden (i).
- (DK)** • Hvis der ønskes andre sprog, kan de fås hos den lokale Bio-Rad-repræsentant. Indlægssedlen, som er angivet på kassen, skal altid anvendes (i).
- (EE)** • Teistes keeltes juhendi saate soovi korral kohalikult Bio-Rad esindajalt. Kohustuslik on kasutada karbil mainitud pakendi infolehe versiooni (i).
- (EN)** • Other requested languages can be obtained from your local Bio-Rad agent. Imperatively use the package insert version mentioned on the box (i).
- (ES)** • Puede solicitar otros idiomas a su agente local Bio-Rad. Utilice obligatoriamente el paquete adjunto, versión indicada en la caja (i).
- (FI)** • Muita kieliä on saatavilla omalta Bio-Rad -edustajaltanne. Käytä ehdottomasti laatikossa mainittua tuoteselosteversiota (i).
- (FR)** • Pour obtenir d'autres langues, contacter votre agent Bio-Rad. Utiliser obligatoirement la version de la notice mentionnée sur la boîte (i).

BIO-RAD

- (GR)** • Τις άλλες απαιτούμενες γλώσσες μπορείτε να τις πάρετε από τον τοπικό πράκτορά σας Bio-Rad. Χρησιμοποιήστε οπωσδήποτε την παραλλαγή ένθετου συσκευασίας που αναγράφεται στο κουτί ().
- (HR)** • Ostali traženi jezici mogu se dobiti od lokalnog Bio-Rad agenta. Potrebno je koristiti onu verziju uputstva za upotrebu koja je navedena na kutiji ().
- (HU)** • Egyéb nyelveken a helyi Bio-Rad képviselőtől szerezhető be. A dobozon szereplő verziószámú tájékoztatót kell kötelező érvénnyel használni ().
- (IT)** • E' possibile avere i Manuali di Istruzioni in altre lingue richiedendoli al collaboratore Bio-Rad di zona. Utilizzare tassativamente il manuale di istruzioni della versione citata sulla confezione ().
- (LT)** • Informaciją gimtąja kalba galima gauti iš vietinio „Bio-Rad“ atstovo. Privaloma naudoti įdėtinę paketo versiją, nurodytą ant dėžutės ().
- (MT)** • Lingwi oħrajn mitlubin jistgħu jinkisbu mingħand l-aġent ta' Bio-Rad lokali tiegħek. Huwa mistenni li tuża l-verżjoni tal-fuljett ta' tagħrif imsemmija fuq il-kaxxa ().
- (NL)** • Andere gevraagde talen kunnen worden verkregen bij uw plaatselijke Bio-Rad agent. Gebruik uitsluitend de op de doos vermelde versie van de bijsluiter ().
- (NO)** • Andre etterspurte språk kan fås fra din lokale Bio-Rad representant. Om nødvendig bruk pakningsvedlegget som følger med ().
- (PL)** • Informację w innych językach można otrzymać u miejscowego przedstawiciela firmy Bio-Rad. Należy bezwzględnie zapoznać się z ulotką dołączoną do produktu wskazaną na opakowaniu ().
- (PT)** • É possível obter outros idiomas solicitados junto da sua agência Bio-Rad local. Consulte obrigatoriamente a versão do folheto informativo referida na embalagem ().
- (RO)** • Alte limbi solicitate pot fi obținute de la agentul dumneavoastră local Bio-Rad. Este imperativ să utilizați versiunea prospectului menționată pe cutie ().
- (SE)** • Andra språk kan fås av din lokala Bio-Rad-återförsäljare. Använd alltid den version av bipacksedeln som anges på förpackningen ().
- (SI)** • Druge želenе jezike lahko dobite pri krajevnem zastopniku Bio-Rad. Obvezno uporabite različico navodil za uporabo, navedeno na škatli ().
- (SK)** • Ďalšie jazyky si môžete vyžiadať u svojho miestneho zástupcu Bio-Rad. Bezpodmienečne používajte verziu príbalového letáku uvedenú na škatuli ().

RPR

 100

REF 72515

 500

REF 72516

KITS FOR THE QUALITATIVE AND SEMI-
QUANTITATIVE DETECTION OF NON TREPONEMAL
SYPHILIS-ASSOCIATED, REAGIN, ANTIBODIES IN
HUMAN SERUM OR PLASMA BY MACROSCOPIC
AGGLUTINATION ON DISPOSABLE TEST CARDS

IVD **CE**



883684 - 2014/12

BIO-RAD

TABLE OF CONTENT

1.	INTENDED USE.	5
2.	SUMMARY AND EXPLANATION OF THE TEST.	5
3.	PRINCIPLES OF THE PROCEDURE.	5
4.	REAGENTS	6
5.	WARNING AND PRECAUTIONS.	6
6.	SPECIMENS	8
7.	PROCEDURE.	8
8.	TEST LIMITATION	10
9.	PERFORMANCES CHARACTERISTICS	11
10.	BIBLIOGRAPHY REFERENCES..	12

1. INTENDED USE

RPR kits are intended for use for the qualitative and semi-quantitative detection of non treponemal syphilis-associated antibodies (reagin) in human serum and plasma as an aid in the diagnosis in syphilis infection.

2. SUMMARY AND EXPLANATION OF THE TEST

Syphilis is a chronic infection that progresses through distinct stages of infection: primary, secondary, tertiary, and quaternary. These stages produce diverse clinical symptoms, typically producing initial chancres then syphilitic rash followed by long periods of dormancy. Untreated infection may eventually result in cardiovascular problems and neurosyphilis.

The infection is caused by the spirochaete *Treponema pallidum*, and is usually acquired by sexual contact, although the disease may be transmitted by transfusion of infected blood. Intra-uterine infection also occurs. The organism has proved virtually impossible to culture in artificial media, and diagnosis of the infection usually depends on the demonstration of antibodies in the blood, which appear soon after initial infection, and may persist for many years.

Tests for Syphilis fall into four categories: direct microscopic examination, treponemal antibody tests, non- treponemal antibody tests and direct antigen tests.

The RPR (Rapid Plasma Reagin) is a “non-treponemal” test, in that the antibodies detected are not specific for *T pallidum*, although their presence in patient’s serum or plasma is strongly associated with infection by the organism. This type of test measures antibody (IgG and IgM) produced in response to lipoidal material released from damaged host cells as well as to lipoprotein-like material released from the spirochaetes. These antibodies tend to disappear after successful cure of the infection.

3. PRINCIPLES OF THE PROCEDURE

RPR kits use carbon particles coated with a mixture of lipid antigens, which will combine with reagin antibody present in patient’s serum or plasma. The particles are suspended in a medium containing components to eliminate non-specific reactions.

Positive reactions are shown by macroscopic agglutination (clumps) of the particles.

Although the kit is intended for use primarily as a qualitative test, antibody levels may be titrated by doubling dilution.

Agglutination patterns are interpreted by eye.

4. REAGENTS

4.1. Description

Identification on label	Description	Presentation	
		72515 100 tests	72516 500 tests
R1 RPR Antigen	RPR Antigen Carbon particles coated with cardiolipin, lecithin and cholesterol antigens in phosphate buffer	1 vial 2 ml	1 vial 10 ml
R2 Positive control	Positive control Human serum containing antibodies associated to <i>T. pallidum</i> , negative for HBs Antigen, anti-HIV1/2, and anti-HCV antibodies diluted in phosphate buffer	1 vial 1 ml	1 vial 2 ml
R3 Negative control	Negative control Rabbit serum in phosphate buffer	1 vial 1 ml	1 vial 2 ml
	Dispensing bottle (re-usable)	1	1
	Dispensing needle (re-usable)	1	1
	Test cards (10 circles)	10	50

4.2. Storage and handling requirements

This kit should be stored at +2-8°C. Store bottles up-right. Do not freeze.

Each item of the kit preserved at +2-8°C can be used up to the expiry date mentioned on the package. After opening and in the absence of contamination, the R1, R2 & R3 reagents preserved at +2-8°C can be used up to the expiry date shown on the label.

5. WARNING AND PRECAUTIONS

For *in vitro* diagnostic use. For healthcare professional use.

5.1. Health and Safety precautions:

- This test kit should be handled only by qualified personnel trained in laboratory procedures and familiar with their potential hazards. Wear appropriate protective clothing, gloves and eye/face protection and handle appropriately with the requisite Good Laboratory Practices.

- The control materials supplied are derived from human serum. They have been tested at donor level and found negative for HBs Antigen, anti-HIV1/2, and anti-HCV antibodies. No known test method can offer complete assurance that infectious agents are absent. Therefore, all human blood derivatives, reagents and human specimens should be handled as if capable of transmitting infectious disease, following recommended Universal Precautions for blood borne pathogens as defined by local, regional and national regulations.

- Biological spills: Human source material spills should be treated as potentially infectious.

Spills not containing acid should be immediately decontaminated, including the spill area, materials and any contaminated surfaces or equipment, with an appropriate chemical disinfectant that is effective for the potential biohazards relative to the samples involved (commonly a 1:10 dilution of household bleach, 70-80% Ethanol or Isopropanol, an iodophor [such as 0.5% Wescodyne™ Plus, etc.), and wiped dry.

Spills containing acid should be appropriately absorbed (wiped up) or neutralized, the area flushed with water and wiped dry; materials used to absorb the spill may require biohazardous waste disposal. Then the area should be decontaminated with one of the chemical disinfectants.

Note: Do not place solutions containing bleach into the autoclave!

- Dispose of all specimens and material used to perform the test as though they contain an infectious agent. Laboratory, chemical or biohazardous wastes must be handled and discarded in accordance with all local, regional and national regulations.

- The Safety Data Sheet is available on www.bio-rad.com.

5.2. Precautions related to the procedure

5.2.1. Preparing

The reliability of the results depends on correct implementation of the following Good Laboratory Practices:

- Do not mix or associate reagents from different lots within a test run.
- Do not use expired reagents.
- Before use wait for 30 minutes for the reagents to stabilize at room temperature (18-30°C).

5.2.2. Processing

- Do not change the assay procedure.
- Use a new distribution tip for each sample.
- Do not touch the reaction surface of the agglutination cards.

6. SPECIMENS

Serum or plasma (EDTA, Sodium Citrate, Sodium Heparin and ACD) specimens should be free of blood cells. They may be stored at +2-8°C for up to 7 days before testing. Specimens needing longer storage should be frozen at -20°C or lower. Frozen specimens should be thawed and well mixed before testing. Do not repeat more than 5 freeze/thaw cycles.

Heated samples at 56°C during 1 hour do not impact the results. Specimens containing up to 120 g/l of albumin, 200 mg/l of bilirubin, 33 g/l of triolein and samples containing up to 2 g/l of hemoglobin do not affect the results. However, it is not recommended to use hyperlipemic and hyperhemolysed samples.

If the specimens are to be shipped, they must be packaged in accordance with the regulations in force regarding the transport of etiological agents and preferably transport frozen.

7. PROCEDURE

7.1. Materials required

7.1.1. Material provided

Properly calibrated disposable dropping bottle and dropping needle to dispense carbon particles.

7.1.2. Materials required but not provided

Rotator to rotate test cards at 100 rpm, in a circle of diameter approximately 1 cm.

Properly calibrated and maintained pipette and tips to deliver a volume of 50 µl.

0,9% saline solution (for semi-quantitative procedure)

7.2. Assay Procedure

The kit positive (R2) and negative (R3) controls must be run with each run of tests.

7.2.1. Qualitative test

1. Place 50 µl of specimen or control into a circle on the test card.
2. Spread the specimen and controls evenly over the test circle area.
3. Shake the vial of RPR antigen to ensure thorough mixing, **just before use** to avoid sedimentation.

4. Attach the dropping needle to the dropping bottle and take up the RPR antigen by suction.
5. Invert the dropper and gently squeeze to expel air from the needle.
6. Holding the dropping bottle vertically over the test specimen, dispense a single drop of RPR antigen.
7. Place test card on a card rotator and rotate at 100 rpm for 8 minutes.
8. Read **immediately** and interpret results visually in good light. (Refer to 7.4)
Note: If it is not possible to read immediately, card must be maintained on the card rotator up to 15 minutes.
9. Return unused antigen from dropping bottle to glass vial.
10. Clean out dropping bottle and needle with distilled water and allow drying before reusing.

7.2.2. Semi-quantitative test

1. Make doubling dilutions from undiluted to 1:16 in 0,9% saline solution.
2. Place 50 µl of each dilution and controls in to a separate circle on the test card.
3. Spread each dilution evenly over the test circle.
4. Continue as from Qualitative Test section 3.

The titre of the specimen is expressed as the reciprocal of the highest dilution showing agglutination of the carbon particles.

If the highest dilution tested (1:16) is reactive, proceed with a further dilution series by preparing doubling dilutions of the sample from 1:32 to 1:512 using 0,9% saline solution.

Mix well and continue as from step 2 in the semi-quantitative test.

7.3. Quality Control

Use Positive Control (R2) and the Negative Control (R3) in each run to validate the assay.

7.4. Interpretation of the results and Test Validation criteria



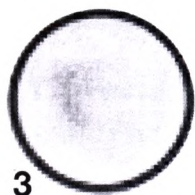
Strong Reactive (SR):

Large clumps of carbon particles with a clear background.



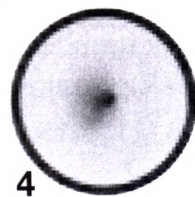
Reactive (R):

Large clumps of carbon particles somewhat more dispersed than in Strong Reactive.



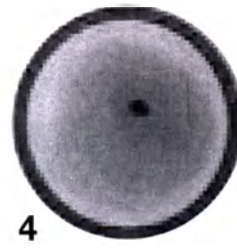
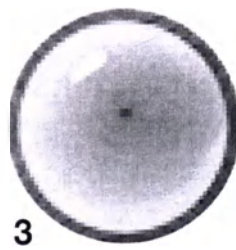
Weak Reactive (WR):

Small clumps of carbon particles with light grey background.



Trace Reactive (TR):

Slight clumping of carbon particles typically seen as a button of aggregates in the centre of the test circle or dispersed around the edge of the test circle.



Non-Reactive (NR):

Typically a smooth grey pattern or a button of non-aggregated carbon particles in the centre of the test circle or a large circle of carbon particles without any clumping inside.

Reactive samples should be recorded as antibody positive and must (in view of the nonspecific nature of the antibodies detected) be subjected to further tests to determine the presence or absence of specific anti-treponemal antibodies.

For the assay to be valid, the Positive Control should give a Strong Reactive pattern and the Negative Control should give a clearly Non-Reactive result.

8. TEST LIMITATION

No single test or definitive reference standard is available for every stage of the disease. Thus, Syphilis diagnosis relies predominantly on serological testing, requiring results from both non-treponemal and treponemal methods.

False positive results can be observed when reading does not occur immediately after rotating.

RPR carbon test is not specific for Syphilis. All reactive samples should be retested with treponemal methods such as TPHA to confirm the results.

9. PERFORMANCES CHARACTERISTICS

9.1. Precision Study

A sample panel constituted of one negative sample, 1 low positive sample (titer 1:4) and 1 positive sample (titer 1:16) were tested for repeatability in 8 replicates during the same run. For intermediate precision and inter lot reproducibility studies, the samples were tested in 2 replicates per day during 5 days (reading by two different operators) and on two different lots.

9.1.1. Repeatability

All the negative sample replicates gave negative results and all the positive samples replicates gave positive results.

9.1.2. Intermediate precision / Inter Lot reproducibility

All the negative sample replicates gave negative results and all the positive samples replicates gave positive results whatever the conditions.

9.2. Clinical performance

9.2.1. Specificity

The specificity study was a retrospective study performed on 102 frozen serum samples from the routine of the laboratory of a Sexually Transmitted Disease center, France.

The results from Syphilis RPR assay were compared to a CE marked RPR/VDRL assay.

Total number specimens	Initial Reactive (IR)	Repeat Reactive (RR)	RR Specificity (%)	CI 95%
102	2 (equivocal)	0	100% 102/102	[96.4% - 100.0%]

On 102 samples, 2 samples were found equivocal. After re-test, all samples were negative.

The diagnostic specificity on the retrospective samples was equal to $102/102 = 100\%$ with a confidence interval at 95 % of [96.4% – 100.0%].

9.2.2. Sensitivity

The sensitivity study was a retrospective study performed on 101 frozen serum samples from the routine of the laboratory of a Sexually Transmitted Disease center, France.

The results from Syphilis RPR assay were compared to a CE marked RPR/VDRL assay.

Total number specimens	Initial Reactive (IR)	Repeat Reactive (RR)	RR Specificity (%)	CI 95%
101	100 (1 equivocal)	101	100% 101/101	[96.4% - 100.0%]

On 101 samples, 1 sample was found equivocal. After re-test, all samples were positive.

The diagnostic sensitivity on the retrospective samples was equal to 100% (101/101) with a confidence interval at 95 % of [96.4% - 100.0%].

9.3. Analytical Specificity - Cross Reactivity Study

The analytical specificity of the Syphilis RPR assay was evaluated on a total of 65 cross-reacting samples chosen to be from other infectious diseases and/or other conditions that can give a false-positive result due to non-specificity (Rheumatoid factor, Lyme disease, EBV, Rubella, leptospirosis, SLE (Lupus), Hepatitis B, Hepatitis C, HIV 1/2, multipara women, pregnant women).

The assay specificity obtained is equal to 100.0% (65/65) with a 95% confidence interval of [94.5% - 100.0%].

9.4. Prozone Effect

Three (3) very high Ab Syphilis positive samples (>1:128) were tested undiluted and diluted to verify the absence of prozone effect.

All non-diluted positive samples are positive.

No Prozone effect is seen with titers up to 1:256.

10. BIBLIOGRAPHY REFERENCES

1. Larsen SA., Pettit , et coll., EDTA -treated plasma in the Rapid Plasma Reagin card test and the toluidine red unheated serum test for serodiagnosis of syphilis. J Clin Microbiology 1983;17;431-5
2. Larsen S.A., Pope V., et coll., A manual of Tests for Syphilis. 9th Edition ;1998; 193 – 207
3. Portnoy J. Modifications of the rapid plasma reagin (RPR) card test for syphilis, for use in large-scale testing. Am J Clin Pathol;1963;40;473-9
4. Singh AE and Romanowski. Syphilis: Review with emphasis on clinical, epidemiological, and some biologic features. Clin Microbiol Rev. 1999 Apr; 12(2):187–209.
5. Stability of selected serum proteins after long-term storage in the Janus Serum Bank. Clin Chem Lab Med. 2009. 47:596-606.

- (BG)** • Този продукт съдържа човешки или животински компоненти. Бъдете внимателни при работа с него.
- (CZ)** • Tento výrobek obsahuje lidské nebo zvířecí komponenty. Zacházejte s ním opatrně.
- (DE)** • Dieses Produkt enthält Bestandteile menschlichen oder tierischen Ursprungs. Vorsichtig handhaben.
- (DK)** • Dette produkt indeholder humane og animalske komponenter. Skal behandles med forsigtighed.
- (EE)** • Käesolev toode sisaldab inim-või loomseid komponente. Käsitseta ettevaatlikult.
- (EN)** • This product contains human or animal components. Handle with care.
- (ES)** • Este producto contiene componentes humanos o animales. Manejar con cuidado.
- (FI)** • Tässä tuotteessa on ihmisestä tai eläimestä peräisin olevia osia. Käsittele varovasti.
- (FR)** • Ce produit contient des composants d'origine humaine ou animale. Manipuler avec précaution.
- (GR)** • Αυτό το προϊόν περιέχει ανθρώπινα ή ζωικά στοιχεία. Χειριστείτε το με προσοχή.
- (HR)** • Ovaj proizvod sadrži ljudske ili životinjske sastojke. Pažljivo rukovati.
- (HU)** • A készítmény emberi vagy állati eredetű összetevőket tartalmaz. Óvatosan kezelendő.
- (IT)** • Questo prodotto contiene componenti umane o animali. Maneggiare con cura.
- (LT)** • Šiame produkto yra žmogiškosios arba gyvūninės kilmės sudėtinųjų dalių. Elgtis atsargiai.
- (MT)** • Dan il-prodott fih komponenti umani jew tal-animali. Uża b'attenzjoni.
- (NL)** • Dit product bevat menselijke of dierlijke bestanddelen. Breekbaar.
- (NO)** • Dette produktet inneholder humane eller animalske komponenter. Håndteres med forsiktighet.
- (PL)** • Niniejszy produkt zawiera składniki pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego. Należy obchodzić się z nim ostrożnie.
- (PT)** • Este medicamento contém componentes de origem humana ou animal. Manuseie com cuidado.
- (RO)** • Acest produs conține materiale de origine umană sau animală. Manevrați-l cu grijă.
- (SE)** • Denna produkt innehåller beståndsdelar från människa eller djur. Hantera produkten varsamt.
- (SI)** • Izdelek vsebuje človeške ali živalske sestavine. Rokujte previdno.
- (SK)** • Tento výrobok obsahuje ľudské alebo zvieracie zložky. Narábajte s ním opatrne.

Bio-Rad

3, boulevard Raymond Poincaré
92430 Marnes-la-Coquette - France
Tel.: +33 (0)1 47 95 60 00
Fax: +33 (0)1 47 41 91 33
www.bio-rad.com



2014/12
883684

**Набор реагентов для определения нетрепонемных антител (реагинов),
образующихся при сифилисе,
в сыворотке и/или плазме крови человека методом агглютинации –**

RPR.

Исполнения:

RPR - 100 тестов

RPR - 500 тестов

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

BIO-RAD

RPR

▽100

REF 72515

▽500

REF 72516

НАБОР РЕАГЕНТОВ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ НЕТРЕПОЕМНЫХ АНТИТЕЛ (РЕАГИНОВ),
ОБРАЗУЮЩИХСЯ ПРИ СИФИЛИСЕ, В СЫВОРОТКЕ И/ИЛИ ПЛАЗМЕ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА
МЕТОДОМ АГГЛЮТИНАЦИИ



883684 - 2014/12

СОДЕРЖАНИЕ

1. НАЗНАЧЕНИЕ	3
2. КРАТКИЙ ОБЗОР И ПОЯСНЕНИЯ К ТЕСТУ	3
3. ПРИНЦИП МЕТОДА ИССЛЕДОВАНИЯ.....	3
4. РЕАГЕНТЫ, ВХОДЯЩИЕ В СОСТАВ НАБОРА.....	4
5. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ.....	4
6. ИССЛЕДУЕМЫЕ ОБРАЗЦЫ.....	5
7. ПРОЦЕДУРА ИССЛЕДОВАНИЯ.....	6
8. ОГРАНИЧЕНИЯ МЕТОДА ИССЛЕДОВАНИЯ.....	7
9. ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ.....	8
10. БИБЛИОГРАФИЯ.....	9

4. РЕАГЕНТЫ, ВХОДЯЩИЕ В СОСТАВ НАБОРА

4.1. Описание

Наименование реагента	Описание	Варианты исполнения	
		72515 100 тестов	72516 500 тестов
R1 RPR антиген (RPR Antigen)	RPR антиген Угольные частицы, покрытые антигенами: кардиолипином, лецитином и холестерином, суспендированные в фосфатном буферном растворе	2 мл/флакон 1 шт.	10 мл/флакон 1 шт.
R2 Положительный контрольный образец (Positive Control)	Положительный контрольный образец Человеческая сыворотка, содержащая антитела, связанные с присутствием T.pallidum и не содержащая HBs антиген, анти-ВИЧ 1/2 и анти-ВГС антитела, разведенная в фосфатном буферном растворе	1 мл/флакон 1 шт.	2 мл/флакон 1 шт.
R3 Отрицательный контрольный образец (Negative Control)	Отрицательный контрольный образец Кроличья сыворотка, разведенная в фосфатном буферном растворе	1 мл/флакон 1 шт.	2 мл/флакон 1 шт.
	Флакон для внесения реагентов (Dispensing bottle) (многократного применения)	1	1
	Игла для внесения реагентов (Dispensing needle) (многократного применения)	1	1
	Карты для проведения реакции (Test cards) (10 круговых зон)	10	50

4.2. Условия хранения и использования

Данный набор следует хранить при температуре +2-8°C. Флаконы должны находиться в вертикальном положении. Не замораживать.

При условии хранения при температуре +2-8°C каждый компонент набора, может использовать до окончания срока годности, указанного на упаковке. После вскрытия флаконов и при отсутствии контаминации реагенты R1, R2, R3 (при условии хранения при +2-8°C), можно использовать до окончания срока годности, указанного на этикетке.

5. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Только для диагностики in vitro.

Предназначено для профессионального применения медицинскими работниками.

5.1. Меры по обеспечению охраны труда и безопасности:

- Данный набор реагентов предназначен для использования только квалифицированными специалистами, прошедшими специальное обучение в области проведения лабораторных исследований и осведомленными о связанных с ними потенциальных факторах риска. Следует использовать специальную защитную одежду, перчатки и средства для защиты глаз/лица и должным образом соблюдать соответствующие Принципы надлежащей лабораторной практики.

- Поставляемые в составе набора контрольные материалы изготовлены на основе сыворотки крови человека. Все они прошли исследование на этапе забора крови у доноров и определены как отрицательные по наличию HBs антигена, анти-ВИЧ 1/2 и анти-ВГС антител. Однако методов, способных обеспечить полную гарантию отсутствия инфекционных агентов, не существует. Поэтому со всеми производными крови человека, реагентами и биологическими образцами, полученными от человека, следует обращаться как с потенциально способными к передаче инфекции, соблюдая универсальные меры безопасности в отношении гемотрансмиссивных патогенов, определенные в местных, региональных и национальных нормативных актах.
- Разлитый биологический материал: Разлитый биологический материал человеческого происхождения должен быть обработан как потенциально инфицированный. Если пролитый материал не содержит кислоты, необходимо незамедлительно провести обработку участка пролива, всех материалов, всех загрязненных поверхностей и оборудования соответствующим химическим дезинфицирующим средством, которое является эффективным в отношении потенциальной биологической опасности рассматриваемых образцов (как правило, гипохлорит натрия в разведении 1:10, 70-80 % этиловый или изопропиловый спирт, йодофор, например, 0,5 % Wescodyne Plus и т. д.), а затем вытереть насухо.
- Пролитые материалы, содержащие кислоты, необходимо тщательно устранить при помощи впитывающего материала (вытереть) или нейтрализовать, участок разлива промыть водой и вытереть насухо. Сорбирующие материалы, использованные для удаления разлитой жидкости, следует утилизировать согласно требованиям к обращению с биологически опасными отходами. Затем этот участок необходимо обработать одним из химических дезинфицирующих средств.

Примечание: Не помещайте хлорсодержащие растворы в автоклав!

- Все образцы и материалы, использованные для проведения теста, должны быть утилизированы как вещества, потенциально содержащие возбудителей инфекции. Обращение с лабораторными, химическими и биологически опасными отходами, а также их утилизация, должны осуществляться с соблюдением всех местных, региональных и национальных нормативных требований.
- Паспорт безопасности материала представлен на интернет-сайте www.bio-rad.com

5.2. Предупреждения, касающиеся выполнения методики исследования

5.2.1. Подготовка

Достоверность результатов обусловлена точным выполнением следующих правил Надлежащей лабораторной практики:

- При постановке теста не смешивать и не использовать совместно реагенты из различных партий.
- Не использовать реагенты с истекшим сроком годности.
- Перед использованием реагенты необходимо выдержать в течение 30 минут при комнатной температуре (18-30°C) для их стабилизации.

5.2.2. Выполнение процедуры исследования

- Не вносить изменений в процедуру исследования.
- Использовать новый наконечник для внесения каждой пробы.
- Не прикасаться к той поверхности карты, на которой происходит реакция агглютинации.

6. ИССЛЕДУЕМЫЕ ОБРАЗЦЫ

Образцы сыворотки или плазмы (собранной с ЭДТА, цитратом натрия, гепарином натрия или цитратным антикоагулянтом с декстрозой) не должны содержать клеточных элементов крови. Образцы могут храниться при температуре +2-8°C в течение 7 дней перед проведением теста.

Образцы, требующие более длительного хранения, следует замораживать при -20°C или более низкой температуре. Перед использованием такие образцы необходимо разморозить и хорошо перемешать. Не следует подвергать образцы процедуре замораживания-оттаивания более 5 раз. Образцы, подвергшиеся нагреванию при температуре 56°C в течение 1 часа, пригодны для проведения исследования.

Содержание в образце до 120 г/л альбумина, 200 мг/л билирубина, до 33 г/л триолеина и до 2 г/л гемоглобина не влияет на результат. Однако не рекомендуется использовать для исследования сильно гемолизированную сыворотку или плазму, а также сыворотку или плазму с очень высоким содержанием липидов.

Если образцы подлежат транспортировке, их необходимо упаковать в соответствии с действующими правилами транспортировки этиологических агентов, предпочтительно транспортировать в замороженном виде.

7. ПРОЦЕДУРА ИССЛЕДОВАНИЯ

7.1. Необходимые материалы

7.1.1. Необходимые материалы, входящие в состав набора

Капельный флакон-дозатор и дозирующая игла для внесения угольных частиц.

7.1.2. Необходимые материалы, не входящие в состав набора

- Устройство (ротатор) для вращения карт на скорости 100 об/мин, описывающее окружность диаметром приблизительно 1 см.
- Должным образом откалиброванные и поверенные пипетки и наконечники для внесения объема 50 мкл.
- 0,9% физиологический раствор (для полуколичественного анализа)

7.2. Методика проведения исследования

Входящие в набор положительный (R2) и отрицательный (R3) контрольные образцы должны использоваться в каждой постановке тестов.

7.2.1. Качественный анализ

1. Поместить 50 мкл образца или контрольного образца в круговую зону, нанесенную на карте.
2. Равномерно распределить образец и контрольные образцы по всей поверхности круговой зоны.
3. Тщательно взболтать флакон, содержащий RPR антиген, **непосредственно перед его применением**, во избежание образования осадка.
4. Присоединить дозирующую иглу к флакону-дозатору и отобрать RPR антиген путем аспирации.
5. Перевернуть флакон и аккуратно сжать его, удаляя воздух из иглы.
6. Держа флакон-дозатор в вертикальном положении над исследуемым образцом, внести одну каплю RPR-антигена.
7. Поместить карточку на платформу ротатора и вращать на скорости 100 об/мин в течение 8 минут.
8. Незамедлительно, при хорошем освещении осуществить визуальную оценку и интерпретацию результатов (см. пункт 7.4)

Примечание: В случае, когда проведение незамедлительной оценки результатов невозможно, карточку позволительно оставить во вращающем устройстве максимум до 15 минут.

9. Перелить неиспользованный антиген из флакона-дозатора в стеклянный флакон.
10. Промыть флакон-дозатор и дозирующую иглу дистиллированной водой и дать им высохнуть перед повторным использованием.

7.2.2. Полуколичественный анализ

1. Сделать серию двукратных разведений, от неразведенного образца до разведения 1:16, в 0,9% физиологическом растворе.

2. Поместить по 50 мкл каждого разведения образца и контрольных образцов в отдельные круговые зоны карты.
3. Равномерно распределить каждое разведение по поверхности соответствующей круговой зоны.
4. Далее выполнять процедуру по схеме, описанной в разделе «Качественный анализ», с пункта 3. Титром образца следует считать самое большое разведение, при котором наблюдается агглютинация угольных частиц.

Если в самом большом из исследованных разведений (1:16) наблюдается реакция, необходимо сделать дополнительную серию двукратных разведений образца, от 1:32 до 1:512, в 0,9% физиологическом растворе.

Хорошо перемешать и продолжить выполнение процедуры по схеме, описанной для полуколичественного анализа, начиная с пункта 2.

7.3. Контроль качества

Для оценки правильности выполнения теста следует использовать положительный контрольный образец (R2) и отрицательный контрольный образец (R3) в каждой постановке теста.

7.4. Интерпретация результатов и критерии оценки правильности выполнения теста



Ярко выраженная положительная реакция (SR):

Крупные агрегаты угольных частиц на прозрачном фоне.



Положительная реакция (R):

Крупные агрегаты угольных частиц, более диспергированных по сравнению с картиной, наблюдаемой при ярко выраженной положительной реакции.



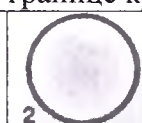
Слабоположительная реакция (WR):

Небольшие агрегаты угольных частиц на светло-сером фоне.



Следовая положительная реакция (TR):

Мелкие агрегаты угольных частиц, располагающиеся, как правило, в форме пуговицы в центре кружка или диффузно рассеянные по границе круговой зоны.



Отрицательная реакция (NR):

Типичная картина представляет собой равномерное серое окрашивание фона или наличие «пуговицы» из неаггрегированных угольных частиц в центре круговой зоны или широкий круг из угольных частиц без агрегатов внутри него.

Реактивные образцы должны быть зарегистрированы как положительные на наличие антител и подвергнуты (ввиду неспецифичности выявленных антител) дальнейшему исследованию в целях определения наличия, либо отсутствия в них специфических анти-трепонемных антител.

Для того чтобы анализ считался правильно выполненным, положительный контрольный образец должен давать картину резко положительной реакции, а отрицательный контрольный образец – явную картину отрицательной реакции.

8. ОГРАНИЧЕНИЯ МЕТОДА ИССЛЕДОВАНИЯ

Отдельные тесты или точно определенные эталонные стандарты для каждой из стадий заболевания отсутствуют. Поэтому диагностика сифилиса опирается, преимущественно, на серологические исследования, для чего требуются результаты как нетрепонемных, так и трепонемных тестов.

В случае, когда визуальная оценка результатов не проводится непосредственно после завершения вращения карты, могут наблюдаться ложноположительные результаты.

RPR-тест с угольными частицами не является специфическим методом диагностики сифилиса. Для подтверждения результатов все реактивные образцы должны быть исследованы повторно, при помощи трепонемных тестов, например, РПГА.

9. ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

9.1. Исследование воспроизводимости

Для оценки сходимости панель образцов, в который входили один отрицательный образец, 1 слабоположительный образец (титр 1:4) и 1 положительный образец (титр 1:16), был исследован в 8 повторах в одной и той же постановке теста. В рамках исследований внутрилабораторной воспроизводимости и воспроизводимости между партиями, образцы подвергались анализу в 2 повторах в день в течение 5 дней (оценку результатов осуществляли 2 различных специалиста), с использованием материала из двух различных партий.

9.1.1. Сходимость

Во всех повторах исследования отрицательных образцов были получены отрицательные результаты, во всех повторах исследования положительных образцов были получены положительные результаты.

9.1.2. Внутрилабораторная воспроизводимость/ Межсерийная воспроизводимость

Во всех повторах исследования отрицательных образцов были получены отрицательные результаты, во всех повторах исследования положительных образцов были получены положительные результаты, независимо от условий проведения исследований.

9.2. Клинические характеристики

9.2.1. Специфичность

Для изучения специфичности проводилось ретроспективное исследование, в рамках которого были подвергнуты анализу 102 замороженных образца сыворотки, полученных в ходе стандартных процедур в лаборатории французского центра по изучению заболеваний, передающихся половым путем.

Результаты, полученные при исследовании образцов на наличие сифилиса при помощи теста RPR, были сопоставлены с результатами, полученными при исследовании тех же образцов при помощи CE сертифицированного теста RPR/VDRL.

Общее кол-во образцов	Первично реактивные образцы (IR)	Повторно реактивные образцы (RR)	Специфичность с учетом повторно реактивных образцов (%)	95% ДИ
102	2 (неопределенные)	0	100% 102/102	96,4% – 100,0%

Два из 102 исследованных образцов были оценены как неопределенные. По результатам повторного тестирования, все образцы были отрицательными.

Диагностическая специфичность по ретроспективным образцам составила 100% (102/102) с 95% доверительным интервалом [96,4% – 100,0%].

9.2.2. Чувствительность

Для изучения чувствительности проводилось ретроспективное исследование на 101 замороженном образце сыворотки, полученной в ходе стандартных процедур в лаборатории Центра по изучению заболеваний, передающихся половым путем (Франция).

Результаты, полученные при исследовании образцов на наличие сифилиса при помощи теста RPR, сравнивали с результатами, полученными при исследовании тех же образцов при помощи СЕ сертифицированного теста RPR/VDRL.

Общее кол-во образцов	Первично реактивные образцы (IR)	Повторно реактивные образцы (RR)	Специфичность с учетом повторно реактивных образцов (%)	95%ДИ (%)
101	100 (1 неопределенный)	101	100% 101/101	96,4% – 100,0%

Один из 101 исследованного образца был оценен как неопределенный. По результатам повторного тестирования, все образцы были положительными.

Диагностическая чувствительность по ретроспективным образцам составила 100% (101/101) с 95% доверительным интервалом [96,4% – 100,0%].

9.3. Аналитическая специфичность - Исследование перекрестной реактивности

В общей сложности, аналитическая специфичность теста RPR на наличие сифилиса была оценена на 65 перекрестно реагирующих образцах, отобранных по принципу наличия в них антител к патогенам, которые могут привести к развитию инфекционного заболевания (вирус Эпштейна-Барра, вирус краснухи, вирус гепатита С, вирус гепатита В, ВИЧ 1/2, возбудители болезни Лайма, лептоспироза), образцах, полученных у беременных женщин и многократно рожавших женщин, или образцах, полученных у пациентов с заболеваниями иммунной системы (аутоиммунные антитела (СКВ), ревматоидный фактор).

Полученная специфичность теста составила 100,0% (65/65) с 95% доверительным интервалом [94,5% - 100,0%].

9.4. Феномен прозоны

Вероятность существования феномена прозоны была исследована посредством изучения 3 (трех) образцов с очень высокими титрами антител к возбудителю сифилиса (>1:128) в неразведенном виде и в различных разведениях.

Все неразведенные положительные образцы были положительными.

При наличии титров до 1:256 феномена прозоны не наблюдалось.

10. БИБЛИОГРАФИЯ

1. Larsen SA., Pettit, et coll., EDTA –treated plasma in the Rapid Plasma Reagin card test and the toluidine red unheated serum test for serodiagnosis of syphilis. J Clin Microbiology 1983;17;431-5
2. Larsen S.A., Pope V., et coll., A manual of Tests for Syphilis. 9th Edition ;1998; 193 – 207
3. Portnoy J. Modifications of the rapid plasma reagin (RPR) card test for syphilis, for use in large-scale testing. Am J Clin Pathol;1963;40;473-9
4. Singh AE and Romanowski. Syphilis: Review with emphasis on clinical, epidemiological, and some biologic features. ClinMicrobiol Rev. 1999 Apr; 12(2):187–209.
5. Stability of selected serum proteins after long-term storage in the Janus Serum Bank. Clin Chem Lab Med. 2009. 47:596-606.

Данный продукт содержит компоненты человеческого или животного происхождения.
Обращаться с осторожностью.



Bio-Rad

3, boulevard Raymond Poincare
92430 Марн-ла-Кокетт – Франция
Тел.: +33 (0)1 47 95 60 00
Факс: +33 (0)1 47 41 91 33
www.bio-rad.com



2014/12
883684

ПРИЛОЖЕНИЕ.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ОБРАЩЕНИЯ МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ НА ТЕРРИТОРИИ РФ

Показания к применению медицинского изделия

Набор реагентов RPR предназначен для качественного и/или полуколичественного определения нетрепонемных антител (реагинов), образующихся при сифилисе, в сыворотке и/или плазме крови человека методом макроскопической агглютинации на одноразовых картах для проведения реакции при обследовании пациентов на наличие сифилитической инфекции.

Противопоказания

При строгом соблюдении инструкции по применению противопоказаний к применению данного медицинского изделия нет.

Побочные действия

Не применимо для данного МИ

Область применения

Только для диагностики *in vitro*.

Рекомендуется для применения в клинико-диагностических лабораториях.

Условия транспортирования

Изделие следует перевозить в оригинальной упаковке производителя, защищающей продукцию от внешних воздействий, на всех видах транспорта в крытых транспортных средствах в соответствии с правилами перевозок, действующими на транспорте данного вида.

Температурный режим: 2-8 °С

При проведении погрузочно-разгрузочных работ и транспортировании следует строго выполнять требования манипуляционных знаков, нанесенных на упаковке и транспортной таре.

При несоблюдении условий транспортирования медицинское изделие не подлежит использованию!

Предупреждения и меры предосторожности (Дополнение)

В состав реагентов входит азид натрия. Концентрация вещества менее 0,1%.

В директиве № 1272/2008 (CLP - классификация, маркировка и упаковка) не представлены токсикологические данные для смесей, содержащих азид натрия. Следовательно, в соответствии с рекомендациями CLP, оценка острой токсичности рассчитывается из токсичности ингредиентов. При используемых в смесях концентрациях вещества <0,1%, смеси не классифицируются как опасные.

Однако, азид натрия может вступать в химические реакции со свинцом или медью водопроводных труб, образуя чрезвычайно взрывоопасные азиды данных металлов. Для предотвращения накопления азидов, следует смывать удаляемые жидкости большим количеством воды.

Клинические характеристики (Дополнение)

В ходе клинических испытаний (в форме клинико-лабораторных испытаний медицинского изделия с целью регистрации МИ), проведенных ООО «Независимая лаборатория ИНВИТРО», проанализировано 300 образцов клинического материала от 63 женщин и 37 мужчин в возрасте от 10 до 81 года (от каждого пациента были получены образцы сыворотки и плазмы с различными заявленными антикоагулянтами). 100 образцов сыворотки, 50 образцов плазмы с ЭДТА, 50

образцов плазмы с цитратом натрия, 50 образцов плазмы с гепарином натрия и 50 образцов плазмы с АСД были исследованы для оценки чувствительности и специфичности испытуемого медицинского изделия в сравнительных испытаниях с использованием зарегистрированного в РФ изделия сравнения.

Чувствительность для испытуемого МИ ИВД составила **100%** (доверительный интервал 97,57% - 100%, с доверительной вероятностью 95%), специфичность для испытуемого МИ ИВД составила **100%** (доверительный интервал 97,57% - 100%, с доверительной вероятностью 95%).

По результатам клинических испытаний установлена эффективность, качество и безопасность МИ Набор реагентов для определения нетрепонемных антител (реагинов), образующихся при сифилисе, в сыворотке и/или плазме крови человека методом агглютинации – RPR, производства Bio-Rad (Био-Рад), Франция.

Утилизация

Утилизация изделия должна производиться в соответствии с требованиями локального, регионального и национального законодательства.

Все образцы и материалы, использующиеся и образующиеся при выполнении исследований, в том числе реагенты с истекшим сроком годности, следует утилизировать как потенциально эпидемиологически опасные отходы (класс Б).

Гарантии

Производитель гарантирует соответствие характеристик медицинского изделия заявленным в эксплуатационной документации при условии применения изделия в соответствии с инструкцией и по назначению, предусмотренному производителем.

По всем вопросам, для получения технической консультации и поддержки следует обращаться к уполномоченному представителю производителя на территории РФ:

ООО «Био-Рад Лаборатории»

Адрес: 105064, г. Москва, Нижний Сусальный переулок, дом 5, строение 5А.

Телефон: +7 (495) 721-14-04



Sylvie FERREZ
Regulatory Affairs Manager
Date: June 5, 2019

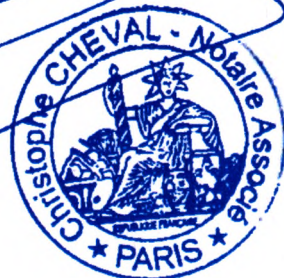
Bio-Rad

3, boulevard Raymond Poincaré
92430 Marnes-la-Coquette - France
Siret : 789 947 322 00010

Vu pour certifier la
matérielle de la signature
de M. Michel LERNOUT

apposée ci-dessus
PARIS, le 14.06.2019

Cette certification de signature ne peut
en aucun cas conférer au présent document le
caractère d'acte authentique.
L'absence de signature ne peut à elle-même
être invoquée en cause en ce qui concerne la
validité de l'acte.



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

RUSSIE

1 République française

Le présent acte public

2 a été signé par **Mc. CHEVAL**

3 agissant en qualité de **Notaire**

4 est revêtu du sceau timbré de **Son étude**

Atteste

5 à Paris

6 le

14 JUIL. 2019

7 par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris

8 sous le sceau

Michel LERNOUT
PREMIER AVOCAT GENERAL

"L'apostille certifie seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou
du nombre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est
vrai ou que la République française approuve son contenu"

(Гербовая печать)
Кристоф Шеваль, помощник нотариуса
Париж

Сильвия ФЕРНЕЗ
Руководитель по вопросам нормативного регулирования
Дата: 05 июня 2019 г.
(Подпись)

(Штамп)
Био-Рад
бульвар Раймона Пуанкаре, 3
92430, г. Марн-ля-Кокетт – Франция
Siret: 789 947 322 00010

(Штамп)
Свидетельствую верность подписи г-жи Сильвии Фернез, поставленной в г. Париже 11.06.2019.
Свидетельствование верности подписи не подтверждает верность и подлинность подписанного документа. Нотариус не несет ответственности за содержание такого документа.
(Подпись)

(Гербовая печать)
Кристоф Шеваль, помощник нотариуса
Париж

(Гербовая печать)
Апелляционный суд Парижа

АПОСТИЛЬ

(в соответствии с Гаагской Конвенцией от 05 октября 1961 г.)

1. Страна: Французская Республика Для РОССИИ
Настоящий официальный документ
2. Подписан **г-ном ШЕВАЛЕМ**
3. действующим(-ей) в качестве **нотариуса**
4. скреплен печатью/штампом **вышеуказанного нотариуса**

Удостоверено

5. в Париже
6. **10 июля 2019 г.**
7. *Генеральным прокурором апелляционного суда Парижа*
8. за номером **22048-1**
9. Печать/штамп:
10. Подпись:

(Гербовая печать)
Апелляционный суд Парижа

(Подпись)
Мишель Лерну
Первый заместитель генерального
прокурора

Настоящий апостиль удостоверяет только подлинность подписи, печати или штампа, которыми он скреплен. Он не удостоверяет содержание документа и не означает утверждения его содержания Французской Республикой.

Перевод данного текста сделан мной, переводчиком Алексеевым Алексеем Александровичем.

А

Российская Федерация

Город Москва

Двадцать четвертого июля две тысячи девятнадцатого года

Я, Акимов Глеб Борисович, нотариус города Москвы, свидетельствую подлинность подписи переводчика Алексеева Алексея Александровича.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 77/09-н/77-2019- 61-8000

Взыскано государственной пошлины (по тарифу): 100 руб.

Уплачено за оказание услуг правового и технического характера: 200 руб.



Г.Б. Акимов

Г.Б. Акимов

Всего прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 31 лист(а)(ов)

Нотариус

Г.Б. Акимов



Прошито в количестве 32 листов

«25» июля 2019 года

Директор направления "Клинические исследования"
ООО «ИНВИТРО»

Я. Э. Новикова

