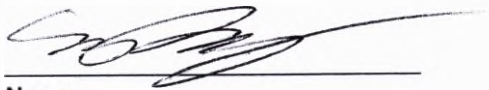
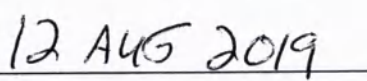


Certification for Information in Dossier

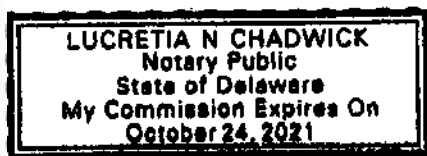
The submitted dossier for the application for the Russian contains the following:

- IFU with application for Synovasure Alpha Defensin Lateral Flow Test Kit

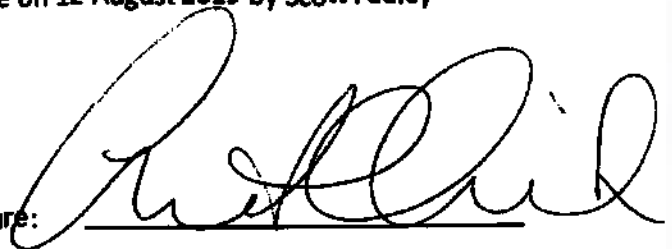
I certify that the documents that are submitted are true and accurate to the best of my knowledge. CD Diagnostics, Inc. takes responsibility for any legal obligations related to this submission.


Name
Date

Sworn and subscribed to me on 12 August 2019 by Scott Feeley



Notary Signature:



Набор реагентов ИХА на альфа-дефензин Synovasure

Внимание: В соответствии с ограничением, налагаемым федеральным законодательством США, продажа данного изделия осуществляется только врачом или по предписанию врача.

Перед использованием изделия пользователи должны полностью прочитать данную инструкцию по применению. При проведении теста строго следуйте всем инструкциям. Несоблюдение этого требования может привести к получению неточных результатов теста.

ОГРАНИЧЕНИЯ

Применение данного анализа не подтверждено для групп пациентов без полной замены суставов. Данный анализ предназначен для использования только по предписанию врача.

НАЗВАНИЕ И ПРЕДУСМОТРЕННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Набор реагентов ИХА на альфа-дефензин Synovasure представляет собой визуальный иммунохроматографический анализ, предусмотренный в качестве вспомогательного средства, для качественного выявления и диагностики инфекции протезированного сустава (ИПС) в синовиальной жидкости пациентов, которые испытывают боль, и/или у которых возникло воспаление в области протезированного сустава. С помощью набора реагентов ИХА на альфа-дефензин Synovasure выявляют концентрацию альфа-дефензинов 1-3 человека в синовиальной жидкости у пациентов с полной заменой сустава. Набор реагентов ИХА на альфа-дефензин Synovasure предназначен для диагностики инфекции в синовиальной жидкости.

Результаты набора реагентов ИХА на альфа-дефензин Synovasure предназначены для использования в сочетании с результатами других клинических и диагностических исследований, с помощью которых проводится диагностика перипротезной инфекции сустава (ПИС). Набор реагентов ИХА на альфа-дефензин Synovasure не предназначен для выявления этиологии или степени тяжести ПИС.

Контрольный набор реагентов ИХА на альфа-дефензин Synovasure используется в составе набора реагентов ИХА на альфа-дефензин Synovasure в качестве аттестованных образцов контроля качества для контроля эффективности и надежности набора реагентов ИХА на альфа-дефензин Synovasure.

Тест относится к качественному определению аналитического вещества.
Только для профессионального использования.
Использовать только для диагностики in vitro.

НАЦИОНАЛЬНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ

Данный анализ предназначен для использования только по предписанию врача в США и для использования в лабораторных условиях в Канаде и Австралии.

Для всех стран, кроме США, Канады и Австралии, данный анализ предназначен только для профессионального использования.

ПРИНЦИПЫ ПРОВЕДЕНИЯ АНАЛИЗА

Набор реагентов ИХА на альфа-дефензин Synovasure используют для иммуноанализа с целью определения уровня альфа-дефензина в синовиальной жидкости пациентов с

возможным наличием ПИС. Альфа-дефензины являются антимикробными пептидами, высвобождаемыми активированными нейтрофилами в ответ на инфекцию. Тест-система состоит из одноразового устройства, флакона с дозированным буфером для разведения, одноразовым капилляром Microsafe и сборником для образца.

Каждое устройство содержит тест-полоску реагента со всеми наиболее важными компонентами для анализа. Разведение проводят путем сбора образца из аспирированной синовиальной жидкости с помощью одноразового капилляра Microsafe и добавления полученного образца в дозированный буфер для разведения. Затем, чтобы начать процесс анализа, в устройство путем свободного падения добавляют 3 (три) капли разведенного образца. Клеточный материал отделяется на первом фильтре. Далее раствор проходит через буферный фильтр и смешивается с конъюгатом золота, маркированным антителом к альфа-дефензину. Затем анализируемая смесь проходит через тестовую и контрольную линии. Тестовая линия (Т) образуется, если уровень альфа-дефензина в образце выше, чем предельная концентрация. Контрольная линия (С) подтверждает, что раствор протек через устройство надлежащим образом. Результаты считываются через 10-20 минут.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

- Анализ предназначен для диагностики *in vitro*. Результаты испытания должны использоваться в сочетании с результатами других клинических и диагностических исследований, с помощью которых проводится диагностика ПИС.
- Несоблюдение инструкций может привести к неточным результатам анализа.
- Используйте все компоненты набора для анализа только один раз и утилизируйте их надлежащим образом. **НЕ используйте повторно какие-либо компоненты теста.**
- Это изделие не является стерильным и **НЕ ПОДЛЕЖИТ** размещению в стерильном поле.
- Данный набор был разработан для применения только со свежим образцом синовиальной жидкости. Использование этого набора для анализа с каким-либо другим типом образца может привести к неточным результатам. Использование синовиальной жидкости, разбавленной физиологическим раствором, кровью, контрастным веществом или любыми другими веществами, введенными в сустав, может привести к ложноотрицательным результатам. Содержание эритроцитов в образце синовиальной жидкости более 1 миллиона/мкл может привести к ложноотрицательным результатам. В этом случае образец синовиальной жидкости разбавлен кровью более чем на 20%.
- Данный анализ следует использовать только для пациентов с тотальным протезированием сустава.
- Процедура выполнения данного анализа прошла валидацию только для условий, соответствующим критериям оценки «Общества изучения мышечно-скелетных инфекций» (The Musculoskeletal Infection Society).
- Снижение чувствительности (повышенная вероятность получения ложноотрицательных результатов) наблюдалось в присутствии свищевого хода, контактирующего с протезом. Поскольку наличие свищевого хода является неоспоримым доказательством ПИС, **НЕ** рекомендуется проводить этот анализ при соответствующих обстоятельствах.
- Ложноположительные результаты сообщались в присутствии металлоза.
- Отрицательный результат анализа **НЕ** исключает возможности инфекции.
- Синовиальная жидкость, полученная в ходе повторных аспираций через короткие периоды времени, может дать ложноотрицательные результаты по причине отсутствия накопления альфа-дефензина.

- Данный анализ **НЕ** предназначен для определения сроков повторной имплантации при двухэтапных процедурах.

РЕАГЕНТЫ И МАТЕРИАЛЫ, ВХОДЯЩИЕ В КОМПЛЕКТ ПОСТАВКИ

REF 00-8888-125-05	Набор реагентов ИХА на альфа-дефензин Synovasure	Количество
• Инструкция по применению		1
• REF P50023	Тест-устройство Герметичный пакет, содержащий мембрану с антителами к альфа-дефензину в зоне тестовой линии и антимышиными антителами в зоне контрольной линии; фильтр, покрытый частицами золота с антителами к альфа-дефензину, буферный фильтр образца и фильтр для удаления клеточного материала в защитной пластиковой коробке, герметично запечатанной в пакете с влагопоглотителем	5
• REF P50024	Комплект для подготовки образца Герметичный пакет, содержащий: - 1 REF P50025 Флакон с буфером для разбавления (флакон-капельница, предварительно заполненный фосфатным буфером) - 2 Одноразовых капилляра Microsafe - 1 Сборник для образца	5

В наличии имеются варианты исполнения набора реагентов ИХА на альфа-дефензин Synovasure в зависимости от количества тестов в упаковке: 1 шт. (00-8888-125-01); в количестве 10 шт. (00-8888-125-10); в количестве 30 шт. (00-8888-125-30) в упаковке.

ПРИМЕЧАНИЕ: НЕ путайте устройства для анализа или компоненты с другими устройствами или компонентами из наборов с разными номерами партий.

ХРАНЕНИЕ РЕАГЕНТОВ, ОБРАЩЕНИЕ С НИМИ И ИХ СТАБИЛЬНОСТЬ

- Данный анализ следует проводить при комнатной температуре (12–25°C). **НЕ** используйте его за пределами этого диапазона.
- Рекомендуемая температура хранения набора для анализа составляет 2–30°C. Эти условия применимы до истечения срока годности, указанного на этикетке упаковки.
- Всегда проверяйте дату истечения срока годности перед использованием набора и **НЕ** используйте реагенты по истечении срока годности, указанного на этикетке упаковки.
- Избегайте хранения материалов около воздуховодов систем нагрева или охлаждения, а также под прямыми солнечными лучами.
- **НЕ** вскрывайте упаковку пакета до получения образца, готового к проведению теста. После вскрытия упаковки пакета необходимо как можно скорее использовать устройство.
- Эффективность набора реагентов ИХА на альфа-дефензин Synovasure была установлена путем сбора образцов синовиальной жидкости согласно процедурам, соответствующим стандарту оказания медицинской помощи, с аспирацией синовиальной жидкости в полипропиленовый шприц и переносом ее в пробирку из полиэтилентерефталата (ПЭТ) без добавок (например, в пробирку без пробки или с

и красной пробкой). Если требуется транспортировка образца, рекомендуется воспользоваться курьерской доставкой день в день или на следующий день.

- Образцы синовиальной жидкости стабильны до 7 (семи) дней при температуре 4-32°C. Ненадлежащие сбор, транспортировка или хранение образцов могут оказать негативное влияние на проведение теста.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

- Использованные наборы реагентов ИХА на альфа-дефензин Synovasure потенциально биологически опасны и подлежат утилизации в соответствии с местными, региональными и федеральными требованиями к утилизации отходов.
- Обращайтесь со всеми образцами и отходами, как если бы они были переносчиками возбудителей инфекции. Соблюдайте указания по технике безопасности, представленные в Документе Центра контроля и профилактики заболеваемости/Национальных институтов здравоохранения «Биологическая безопасность в микробиологических и биомедицинских лабораториях» [1] и Документе Института клинических и лабораторных стандартов M29-A4 «Защита сотрудников лабораторий от инфекций, передаваемых в силу рода деятельности» [2], или другие соответствующие руководящие указания.
- При обращении с полученными от пациентов образцами и проведении тестирования пользуйтесь надлежащими средствами индивидуальной защиты (СИЗ), включая (среди прочего) одноразовые неопудренные перчатки и лабораторные халаты. Пользуйтесь средствами защиты кожи, органов зрения и слизистых оболочек. Часто меняйте перчатки при обращении с реагентами или образцами.
- Соблюдайте процедуры обеспечения безопасности при обращении с биологическими образцами, утвержденные в вашем учреждении.
- Флакон-капельница, включенный в данный набор, заполнен буфером для разведения. Буфер для разведения содержит консервант, который может вызывать аллергическую кожную реакцию. Избегайте вдыхания тумана или паров. Может оказывать раздражающее действие на кожу, слизистую оболочку глаз и органы дыхания. С полным паспортом безопасности можно ознакомиться по адресу www.cddiagnostics.com.

НЕОБХОДИМЫЕ МАТЕРИАЛЫ, НЕ ВХОДЯЩИЕ В КОМПЛЕКТ ПОСТАВКИ

- Таймер

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

- Контрольный набор реагентов ИХА на альфа-дефензин Synovasure REF 00-8888-125-02

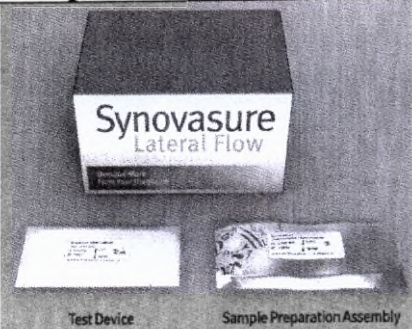
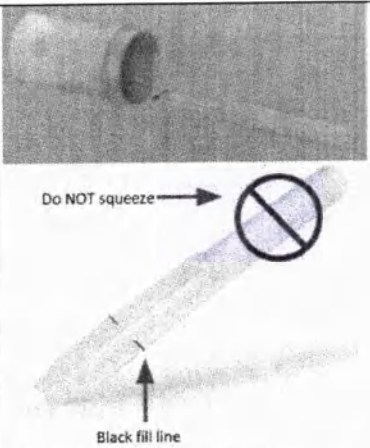
Внешние положительные и отрицательные контрольные пробы доступны для набора реагентов ИХА на альфа-дефензин Synovasure

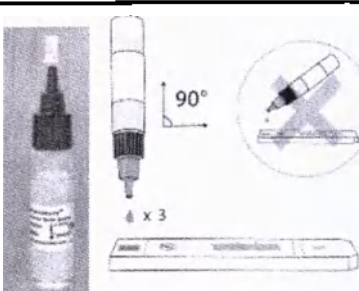
ПОРЯДОК РАБОТЫ С НАБОРОМ РЕАГЕНТОВ ИХА НА АЛЬФА-ДЕФЕНЗИН SYNOVASURE

Перед проведением анализа ознакомьтесь со следующей инструкцией.

1. Откройте коробку с набором и проверьте компоненты. Перед проведением теста проверьте срок годности. **НЕ** используйте наборы для анализа по истечении срока годности, указанного на коробке. Если какие-либо компоненты были повреждены, используйте новый компонент для проведения анализа.
2. Анализ следует проводить на ровной устойчивой поверхности в помещении с достаточным освещением.

3. Выполняйте анализ при комнатной температуре 12 °C – 25 °C.
4. Обеспечьте наличие таймера и установите его на 10 минут.
5. Контрольный набор реагентов ИХА на альфа-дефензин Synovasure (00-8888-125-02) необходимо использовать в соответствии с местными требованиями.

Этап	Инструкции	Изображение
1	Извлеките 1 (один) белый пакет и 1 (один) серебристый пакет из коробки с набором Synovasure. Если набор не хранился при комнатной температуре, дождитесь, пока пакеты достигнут комнатной температуры. • Белый пакет — тест-устройство ○ 1 x устройство Synovasure • Серебристый пакет — комплект для подготовки образца ○ 1 x сборник для образца ○ 2 x капилляра Microsafe ○ 1 x флакон с буфером для разбавления	 Test Device Sample Preparation Assembly Test Device Тест-устройство Sample Preparation Assembly Комплект для подготовки образца
2	Вскройте упаковку серебристого пакета комплекта для подготовки образца. Аспирированная синовиальная жидкость должна находиться в емкости, позволяющей брать образец с помощью капилляра Microsafe или пипетки прямого вытеснения. Возьмите сборник для образца из комплекта для подготовки образца.	
3	Разведение: Снимите фиолетовый колпачок с флакона-капельницы и отложите в сторону. Используйте капилляр Microsafe для получения синовиальной жидкости для разведения. Удерживая капилляр Microsafe горизонтально, прикоснитесь наконечником капилляра Microsafe к образцу синовиальной жидкости. Под действием капиллярных сил образец автоматически переместится до линии заполнения и остановится. НЕ сжимайте капилляр во время отбора образцов. <i>ПРИМЕЧАНИЕ 1: Для получения образца можно воспользоваться пипеткой прямого вытеснения объемом 15 мкл.</i> <i>ПРИМЕЧАНИЕ 2: НЕ закрывайте вентиляционные отверстия на линии заполнения. Перед тем как продолжить, позвольте жидкости достигнуть линии заполнения. Если синовиальную жидкость невозможно получить из контейнера, в котором она содержится, перенесите небольшое количество жидкости в предусмотренный для этого сборник для образца. Отбор образцов синовиальной жидкости высокой вязкости может</i>	 Do NOT squeeze Black fill line Do NOT squeeze НЕ сжимать Black fill line Черная линия заполнения

	занять больше времени. Если первый капилляр не подходит для получения синовиальной жидкости, выбросьте его и воспользуйтесь вторым предусмотренным капилляром.	
4	После получения синовиальной жидкости поместите ее в предварительно заполненный флакон-капельницу. Промойте капилляр Microsafe в предварительно заполненном флаконе-капельнице, сжимая и отпуская шарик на конце капилляра Microsafe 5 (пять) раз для вытеснения вязкой синовиальной жидкости. Закройте флакон-капельницу и перемешайте, осторожно переворачивая флакон. ПРИМЕЧАНИЕ: В это время необходимо сжать шарик, чтобы полностью перенести содержимое.	
5	Вскройте упаковку белого пакета тест-устройства. НЕ используйте устройство, если пакет поврежден. Поместите устройство на ровную поверхность. Снимите прозрачный колпачок с флакона-капельницы. Держите флакон-капельницу в вертикальном положении (90°) и добавьте три (3) полные свободно падающие капли образца разбавленной синовиальной жидкости в лунку для образца на устройстве для анализа. Во время обработки образца устройство должно оставаться на ровной поверхности.	
6	Контролируйте устройство и убедитесь в том, что образец проходит через смотровое окошко (фон должен стать красновато-розовым, затем прозрачным). Если образец не протекает через смотровое окошко, то, скорее всего, в устройство было помещено недостаточное количество образца. Повторите анализ, воспользовавшись новым устройством. При этом можно использовать ранее подготовленный флакон с буфером для разбавления. Повторный анализ необходимо провести в течение 4 (четырёх) часов.	
7	Оставьте устройство на 10 (десять) минут. Считывание результатов возможно через 10-20 минут после помещения образца в лунку для образца. Интерпретируйте результаты анализа в соответствии с критериями, представленными в разделе «Интерпретация результатов анализа». Результаты НЕЛЬЗЯ интерпретировать более чем	

	через 20 (двадцать) минут. Красновато-розовая контрольная линия появляется при очищении фона смотрового окошка. Контрольная линия [C] является самой верхней линией в тестовом канале.	
--	--	--

ПОРЯДОК РАБОТЫ С КОНТРОЛЬНЫМ НАБОРОМ РЕАГЕНТОВ ИХА НА АЛЬФА-ДЕФЕНЗИН SYNOVASURE

Внешний контроль должен осуществляться в соответствии с руководящими принципами или требованиями местных, государственных и/или федеральных положений или правил аккредитующих организаций. При использовании набора из новой партии и при получении новой поставки наборов, а также, если условия хранения материала выходят за указанные пределы, рекомендуется осуществление контроля новым пользователем для оценки компетентности.

1. Подготовьте контрольные пробы в соответствии с инструкциями по применению, входящими в контрольный набор реагентов ИХА на альфа-дефензин Synovasure.
2. Анализ контрольных образцов, так же как и клинических, выполняется в соответствии с инструкциями, описанными выше, для Набора реагентов ИХА на альфа-дефензин Synovasure.

ВНУТРЕННИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА: В каждое устройство для анализа встроена контрольная линия («С»), относящаяся к процедуре анализа, которая показывает, протекает ли жидкость через устройство должным образом.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Примечание: Альфа-дефензин соответствует обозначению «Т» на устройстве. Интенсивность контрольной линии теста и линии результата анализа может отличаться. Любая непрерывная красновато-розовая полоска независимо от интенсивности или размера считается линией. НЕ интерпретируйте тест более чем через 20 (двадцать) минут.

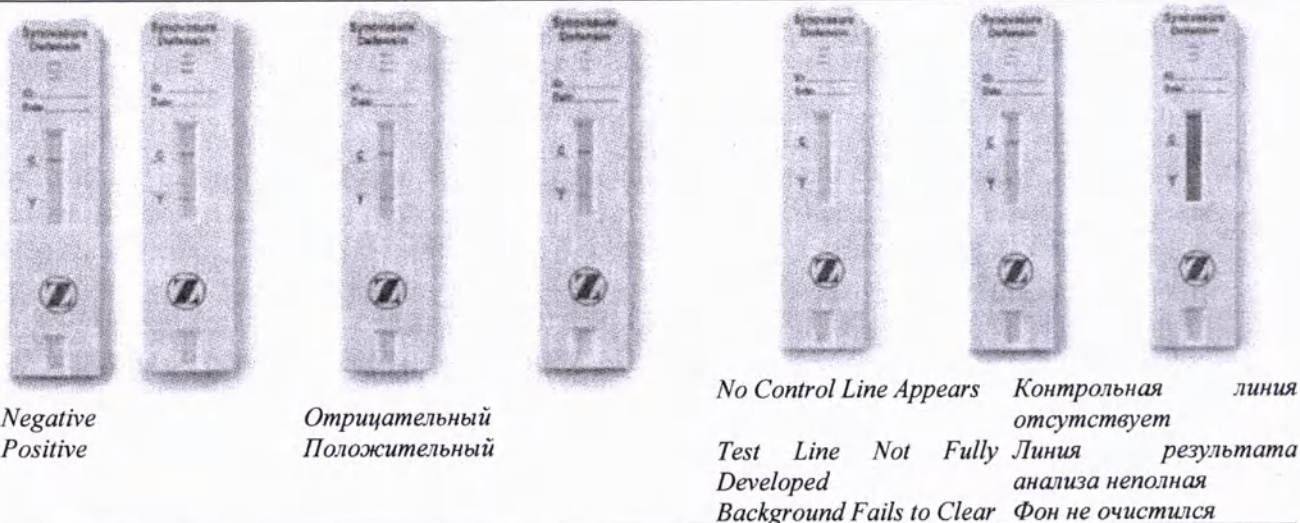
Отрицательный: ОТРИЦАТЕЛЬНЫМ результатом для альфа-дефензина считается наличие ТОЛЬКО красновато-розовой контрольной линии (С) на устройстве, при том, что линия результата теста (Т) так и не появилась по истечении 10 (десяти) минут. Наличие контрольной линии указывает на то, что тест является действительным.

Положительный (неотрицательный): ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ результатом для альфа-дефензина считается наличие красновато-розовой контрольной линии (С) на устройстве и красновато-розовой линии результата теста (Т). Наличие контрольной линии указывает на то, что тест является действительным.

Тест недействителен: Перед считыванием результатов анализа убедитесь, что на устройстве появилась контрольная линия с маркировкой «С». Если контрольная линия не появляется на устройстве, не проявляется полностью или, если фон не очищается, анализ считается недействительным и его результаты не должны использоваться. Анализ следует повторить с использованием нового устройства. При этом можно использовать ранее подготовленный флакон с буфером для разбавления. Повторный анализ необходимо провести в течение 4 (четырёх) часов.

Примеры результатов
Тест действителен

Тест недействителен



ХАРАКТЕРИСТИКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ НАБОРА РЕАГЕНТОВ ИХА НА АЛЬФА-ДЕФЕНЗИН SYNOVASURE

Характеристика эффективности латерального потока

Было проведено проспективное клиническое исследование набора реагентов ИХА на альфа-дефензин Synovasure с использованием образцов, полученных в 3 (трех) американских медицинских центрах с высоким объемом ревизионных операций. К участию в исследовании были привлечены пациенты, перенесшие тотальное эндопротезирование коленного и/или тазобедренного сустава и подвергаемые оценке на необходимость проведения ревизионной операции.

Образцы были получены в общей сложности у как минимум 300 пациентов до момента получения образцов у как минимум 50 ПИС-положительных (инфицированных) пациентов с диагнозом, поставленным на основании критериев «Общества изучения мышечно-скелетных инфекций». Обработка образцов, проведение испытаний в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи и испытания исследуемых изделий проводились в как минимум 2 (двух) центрах сбора образцов. Еще в двух центрах осуществлялся сбор образцов и проводились испытания в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи, однако эти центры передавали образцы в центральную лабораторию для проведения испытаний исследуемых изделий. Эти образцы передавались из центра сбора в центр проведения испытаний курьерской доставкой день в день или на следующий день.

После получения лабораторией образцы сначала разделяли на аликвоты для использования в диагностических лабораторных испытаниях по заказу врача, а затем оставшаяся часть образца использовалась для проведения испытаний в рамках клинического исследования с применением набора реагентов ИХА на альфа-дефензин Synovasure. Образцы были подвергнуты испытаниям с применением набора реагентов ИХА на альфа-дефензин Synovasure в соответствии с процедурами проведения испытаний и осуществления контроля качества, определенными в упаковочном листе.

Диагноз ПИС на основании критериев «Общества изучения мышечно-скелетных инфекций» ставился экспертной комиссией из 3 (трех) независимых врачей, специализирующихся на инфекциях, которые имели доступ ко всем необходимым данным пациентов для постановки клинического диагноза (например, анамнез пациента и достаточное соответствие критериям «Общества изучения мышечно-скелетных

инфекций»). Результаты испытаний с применением набора реагентов ИХА на альфа-дефензин Synovasure были замаскированы для экспертной комиссии.

Результаты испытаний с применением набора реагентов ИХА на альфа-дефензин Synovasure были по отдельности сопоставлены с клиническим диагнозом для каждого пациента, поставленным на основании критериев «Общества изучения мышечно-скелетных инфекций». Клиническая эффективность теста, рассчитанная на основании критериев «Общества изучения мышечно-скелетных инфекций» для всех проспективно отобранных образцов, показаны ниже (см. Таблицу 1). Сюда включены образцы с разбавлением кровью на >20%.

Таблица 1: Оценка клинической эффективности набора реагентов ИХА на альфа-дефензин Synovasure

		Положительный	Отрицательный
Клинический диагноз ПИС	ПИС-положительный	51	6
	ПИС-отрицательный	13	235

Чувствительность	89,5% (51/57) (78,5% - 96,0%)
Специфичность	94,8% (235/248) (91,2% - 97,2%)
Прогностическая ценность положительного результата	79,7% (51/64) (67,8% - 88,7%)
Прогностическая ценность отрицательного результата	97,5% (235/241) (94,7% - 99,1%)

Клиническая эффективность набора реагентов ИХА на альфа-дефензин Synovasure, рассчитанная на основании критериев «Общества изучения мышечно-скелетных инфекций», за исключением образцов, разбавленных на > 20% кровью (эритроциты > 1 000 000), показана ниже (см. Таблицу 2).

Таблица 2: Оценка клинической эффективности набора реагентов ИХА на альфа-дефензин Synovasure, за исключением образцов, разбавленных на >20% кровью (эритроциты > 1 000 000)

		Положительный	Отрицательный
Клинический диагноз ПИС	ПИС-положительный	50	3
	ПИС-отрицательный	13	222

Чувствительность	94,3% (50/53) (84,3% - 98,8%)
Специфичность	94,5% (222/235) (90,7% - 97,0%)
Прогностическая ценность положительного результата	79,4% (50/63) (67,3% - 88,5%)
Прогностическая ценность отрицательного результата	98,7% (222/225) (96,2% - 99,7%)

Примечание: Содержание эритроцитов свыше 1 млн/мкл, которое соответствует разбавлению образца синовиальной жидкости более чем на 20% кровью, может привести к ложноотрицательным результатам.

Оценка клинической эффективности, полученная на основании проспективных данных, была дополнена ретроспективно отобранных положительных образцов, последовательно полученных в компании «СиДи Лабораторис» (CD Laboratories). С 16 мая 2017 г. по 31 августа 2017 г. 65 образцов, обозначенных как положительные согласно модифицированным критериям «Общества изучения мышечно-скелетных инфекций» (>

3000 лейкоцитов, >80% нейтрофилов и положительный рост культуры), были собраны и испытаны при помощи набора реагентов ИХА на альфа-дефензин Synovasure. Положительная процентная согласованность (PPA) теста с использованием набора реагентов ИХА на альфа-дефензин Synovasure с модифицированными критериями «Общества изучения мышечно-скелетных инфекций», оцениваемая по этим ретроспективно отобраным положительным образцам, показана ниже (см. Таблицу 3).

Таблица 3. Оценка клинической эффективности по всем ретроспективно отобраным положительным образцам

	Положительный	Отрицательный	Всего
ПИС-положительный	64	1	65

Положительная процентная согласованность (PPA)	98,5% (64/65) (91,7% - 100,0%)
--	--------------------------------

Ковариационные анализы были проведены с использованием проспективной группы образцов с содержанием эритроцитов < 1 млн клеток/мкл с целью определить потенциальное влияние непрерывной антибиотикотерапии (Таблица 4), воспалительных заболеваний в анамнезе (Таблица 5), а также грамположительной и отрицательной культуры (Таблица 6) на эффективность теста с использованием набора реагентов ИХА на альфа-дефензин Synovasure. Результаты этих анализов приведены ниже. В числе дополнительных ковариат были представлены возраст, раса, пол, инфекции в анамнезе, применение противовоспалительных средств, а также затронутый сустав. Никаких значимых расхождений в проведении испытаний не отмечалось.

Таблица 4. Ковариационный анализ с целью оценки клинической эффективности для субъектов с непрерывной антибиотикотерапией в анамнезе и без нее

Субъекты с непрерывной антибиотикотерапией в анамнезе	
Чувствительность	96,2% (25/26) (80,4% - 99,9%)
Специфичность	92,3% (12/13) (64,0% - 99,8%)
Прогностическая ценность положительного результата	96,2% (25/26) (80,4% - 99,9%)
Прогностическая ценность отрицательного результата	92,3% (12/13) (64,0% - 99,8%)
Субъекты без непрерывной антибиотикотерапии в анамнезе	
Чувствительность	88,9% (8/9) (51,8% - 99,7%)
Специфичность	92,3% (60/65) (83,0% - 97,5%)
Прогностическая ценность положительного результата	61,5% (8/13) (31,6 - 86,1%)
Прогностическая ценность отрицательного результата	98,4% (60/61) (91,2% - 100,0%)

Таблица 5. Ковариационный анализ с целью оценки клинической эффективности для субъектов с воспалительными заболеваниями в анамнезе и без них

Субъекты с воспалительными заболеваниями в анамнезе	
Чувствительность	92,3% (12/13) (64,0% - 99,8%)
Специфичность	96,3% (52/54) (87,3% - 99,5%)
Прогностическая ценность положительного результата	85,7% (12/14) (57,2% - 98,2%)
Прогностическая ценность отрицательного результата	98,1% (52/53) (89,9% - 100,0%)

Субъекты без воспалительных заболеваний в анамнезе	
Чувствительность	95,0% (38/40) (83,1% - 99,4%)
Специфичность	93,9% (170/181) (89,4 - 96,9%)
Прогностическая ценность положительного результата	77,6% (38/49) (63,4% - 88,2%)
Прогностическая ценность отрицательного результата	98,8% (170/172) (95,9% - 99,9%)

Таблица 6. Ковариационный анализ с целью оценки клинической эффективности для субъектов с грамположительной и грамотрицательной культурой

Грамположительная культура	
Чувствительность	90,6% (29/32) (75,0% - 98,0%)
Специфичность	91,3% (21/23) (72,0% - 98,9%)
Прогностическая ценность положительного результата	93,5% (29/31) (78,6% - 99,2%)
Прогностическая ценность отрицательного результата	87,5% (21/24) (67,6% - 97,3%)
Грамотрицательная культура	
Чувствительность	85,7 (6/7) (42,1% - 99,6%)
Специфичность	Не поддается оценке
Прогностическая ценность положительного результата	100,0% (6/6) (54,1% - 100,0%)
Прогностическая ценность отрицательного результата	0,0% (0/1) (0,0% - 97,5%)

Прецизионность

Исследование прецизионности было проведено в 3 (трех) независимых лабораториях в течение как минимум 5 (пяти) дней с использованием 3 (трех) операторов на место проведения исследования, 3 испытаний в день, 18 заслепленных образцов на испытание, состоящее из 2-4 (от двух до четырех) заслепленных повторностей каждого образца. Все образцы были испытаны в одном экземпляре. В каждый прогон были включены отрицательные и положительные контрольные пробы в одном экземпляре. Результаты представлены ниже.

Таблица 7: Процентная доля положительных и процентная доля отрицательных результатов для всех образцов при оценке прецизионности

Образец	% положительных	Доверительный интервал 95%	% отрицательных	Доверительный интервал 95%
Отрицательный	1,0% = 4 / 403	(0,3%, 2,5%)	99,0% = 399 / 403	(97,5%, 99,7%)
Высокий отрицательный	9,9% = 40 / 404	(7,2%, 13,2%)	90,1% = 364 / 404	(86,8%, 92,8%)
Граничное значение	49,9% = 202 / 405	(44,9%, 54,9%)	50,1% = 203 / 405	(45,1%, 55,1%)
Низкий положительный	79,7% = 321 / 403	(75,4%, 83,5%)	20,3% = 82 / 403	(16,5%, 24,6%)
Положительный	96,0% = 388 / 404	(93,6%, 97,7%)	4,0% = 16 / 404	(2,3%, 6,4%)
Высокий положительный	98,5% = 396 / 402	(96,8%, 99,5%)	1,5% = 6 / 402	(0,5%, 3,2%)

Интерферирующие вещества

Были проведены испытания на эндогенные интерференции со стороны веществ, в силу естественных причин содержащихся в полученных от пациентов образцах. Также были проведены испытания на экзогенные интерференции со стороны материалов, обнаруживаемых в полученном от пациента образце в связи с наличием установленного эндопротеза сустава. Результаты представлены ниже.

Таблица 8: Результаты испытаний на интерференцию

Вещество	Концентрация, при которой изделие не демонстрирует никакой интерференции
Ревматоидный фактор	300 МЕ
Билирубин (несвязанный)	20 мг/дл
Билирубин (связанный)	29 мг/дл
Триглицериды (TG)	418 мг/дл
Гемоглобин цельной крови	12,1 г/дл
Гемоглобин лизированной крови	8,7 г/дл
Гиалуроновая кислота (HA)	8 мг/мл
Ион металла – Кобальт	150 мг/л
Ион металла – Хром	150 мг/л
Ион металла – титана	150 мг/л
Костный цемент	10 мг/мл
СВМПЭ	10 мг/мл

Synovasure является лицензированной торговой маркой «Зиммер Биомет Холдингс Инк.» (Zimmer Biomet Holdings Inc.), правопреемника компании «Зиммер Холдингс Инк.» (Zimmer Holdings Inc).

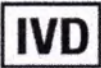
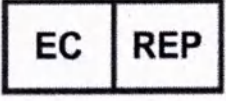
Справочные документы

1. Биологическая безопасность в микробиологических и биомедицинских лабораториях (ББМБЛ), 2009 г. Институт клинических и лабораторных стандартов, Защита сотрудников лабораторий от инфекций, передаваемых в силу рода деятельности; Утвержденное руководство – третья редакция M29-A3, 2005 г. (Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories (BMBL) 2009. Institute, C.L.S., Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline - Third Edition M29-A3. 2005)
2. Институт клинических и лабораторных стандартов. Защита сотрудников лабораторий от инфекций, передаваемых в силу рода деятельности; Утвержденное руководство – четвертая редакция. Документ Института клинических и лабораторных стандартов M29-A4 (ISBN 1-56238-961-0). Институт клинических и лабораторных стандартов, 940 Уэст Вэлли Роуд, офис 1400, Уэйн, Пенсильвания 19087-1898 США, 2005 г. (CLSI. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline - Fourth Edition. CLSI document M29-A4 (ISBN 1-56238-961-0). CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2005.)
3. Дирменгян К., Кардос К., Килмартин П., Кэмерон А., Шиллер К., Парвизи Дж., Диагностика перипротезной суставной инфекции: Наступила ли эра биомаркеров? Журнал клинической ортопедии и сопутствующих исследований. Ноябрь 2014 г; 472 (11): 3254-62. (Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, Cameron A, Schiller K, Parvizi J. Diagnosing Periprosthetic Joint Infection: Has the Era of the Biomarker Arrived? Clin Orthop Relat Res. 2014 Nov; 472(11):3254-62.)
4. Парвизи Дж., Змистовски Б., Делла Валле К., Бауэр Т. В., Мализос К. Н., Алави А., Бедаир Х., и др. (2013 г.). Диагностика перипротезной суставной инфекции. Журнал артропластики с. 200-220. (Parvizi, J., Zmistowski, B., Della Valle, C., Bauer, T. W., Malizos, K. N., Alavi, A., Bedair, H., et al. (2013). Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection. The Journal of Arthroplasty p200-220.)

5. Институт клинических и лабораторных стандартов. Интерференционные исследования в клинической химии; Утвержденные руководства – Второе издание. Документ института клинических и лабораторных стандартов EP7-A2 (ISBN 1-56238-584-4). Институт клинических и лабораторных стандартов, 940 Уэст Вэлли Роуд, офис 1400, Уэйн, Пенсильвания 19087-1898 США, 2005 г. (CLSI. Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline - Second Edition. CLSI document EP7-A2 (ISBN 1-56238-584-4). CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2005.)

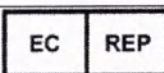
Для получения дополнительной технической поддержки посетите веб-сайт www.cddiagnostics.com.

Расшифровка символов

	Медицинское изделие для диагностики <i>in vitro</i>		Уполномоченный представитель на территории Европейского союза		Ограничения по температуре
	Необходимо ознакомиться с инструкцией по применению		Не использовать повторно		Производитель
	Нестерильное изделие		Содержит количество реагентов, достаточное для проведения <n> испытаний		Срок годности



«СиДи Диагностика , Инк.»
(CD Diagnostics , Inc.)
650 Нааманс Роуд, офис 100,
Клеймонт, Дэлавер 19703 США
(650 Naamans Road, Suite 100
Claymont, DE 19703 USA)



«Зиммер ГмбХ»
(Zimmer GmbH)
Зульцералее 8, 8404
Винтертур, Швейцария
(Sulzerallee 8 8404
Winterthur Switzerland)



Приложение к инструкции по применению

Медицинское изделие: Набор реагентов ИХА на альфа-
дефензин Synovasure

Производитель:

CD Diagnostics, Inc. (СиДи Диагностикакс, Инк.), 650 Naamans Road, Suite 100, Claymont, DE 19703
USA (Соединенные Штаты Америки)

Место производства:

CD Diagnostics, Inc. (СиДи Диагностикакс, Инк.), 650 Naamans Road, Suite 100, Claymont, DE 19703
USA (Соединенные Штаты Америки)



CD Diagnostics, Inc.
650 Naamans Road
Suite 100
Claymont, DE 19703 USA



M40004B V3.3
Страница 1 из 4

1. Наименование медицинского изделия

I. Набор реагентов ИХА на альфа-дефензин Synovasure в вариантах исполнения: 1, 5, 10 тестов в упаковке

1. Вариант исполнения: 1 тест в упаковке:

- Тест-устройство Synovasure AD – 1 шт.
- Набор для подготовки образцов Synovasure AD (Одноразовый капилляр Microsafe – 2 шт., сборник для образца – 1 шт.) – 1 шт.
- Флакон с буфером для разбавления.
- Вкладыш – 1 шт.
- Инструкция по применению – 1 шт.

2. Вариант исполнения: 5 тестов в упаковке:

- Тест-устройство Synovasure AD – 5 шт.
- Набор для подготовки образцов Synovasure AD (Одноразовый капилляр Microsafe – 2 шт., сборник для образца – 1 шт.) – 5 шт.
- Флакон с буфером для разбавления – 5 шт.
- Вкладыш – 1 шт.
- Инструкция по применению – 1 шт.

3. Вариант исполнения: 10 тестов в упаковке:

- Тест-устройство Synovasure AD – 10 шт.
- Набор для подготовки образцов Synovasure AD (Одноразовый капилляр Microsafe – 2 шт., сборник для образца – 1 шт.) – 10 шт.
- Флакон с буфером для разбавления – 10 шт.
- Вкладыш – 1 шт.
- Инструкция по применению – 1 шт.

2. Сведения об уполномоченном производителе представителе

ООО "Зиммер СНГ"

Юридический адрес: 119048, г. Москва, ул. Усачева, д. 29, корп. 9, помещение 15

Почтовый адрес: 125040, г. Москва, ул. Правды, дом 26, 12 этаж, б/ц «Северное Сияние»

Тел. 8(495) 980-08-85

3. Информация о потенциальных потребителях

Набор реагентов ИХА на альфа-дефензин Synovasure предназначен для клинического использования специально обученными работниками здравоохранения (медсестра, лабораторный техник, врач клинической лабораторной диагностики, хирург); он не предназначен для использования по месту оказания медицинской помощи, самостоятельного использования, самодиагностики или домашнего использования.

4. Комплектность

I. Набор реагентов ИХА на альфа-дефензин Synovasure в вариантах исполнения: 1, 5, 10 тестов в упаковке

1. Вариант исполнения: 1 тест в упаковке:

- Тест-устройство Synovasure AD – 1 шт.
- Набор для подготовки образцов Synovasure AD (Одноразовый капилляр Microsafe – 2 шт., сборник для образца – 1 шт.) – 1 шт.
- Флакон с буфером для разбавления.
- Вкладыш – 1 шт.
- Инструкция по применению – 1 шт.

2. Вариант исполнения: 5 тестов в упаковке:

- Тест-устройство Synovasure AD – 5 шт.
- Набор для подготовки образцов Synovasure AD (Одноразовый капилляр Microsafe – 2 шт., сборник для образца – 1 шт.) – 5 шт.
- Флакон с буфером для разбавления – 5 шт.
- Вкладыш – 1 шт.
- Инструкция по применению – 1 шт.

3. Вариант исполнения: 10 тестов в упаковке:

- Тест-устройство Synovasure AD – 10 шт.
- Набор для подготовки образцов Synovasure AD (Одноразовый капилляр Microsafe – 2 шт., сборник для образца – 1 шт.) – 10 шт.
- Флакон с буфером для разбавления – 10 шт.
- Вкладыш – 1 шт.
- Инструкция по применению – 1 шт.

5. Условия транспортировки и хранения. Срок годности

Условия транспортирования

Образцы синовиальной жидкости стабильны до 7 (семи) дней при температуре 4-32°C и влажности не более 80% всеми видами транспортных средств. Ненадлежащие сбор, транспортировка или хранение образцов могут оказать негативное влияние на проведение теста.

Информация о сроке годности

Рекомендуемая температура хранения набора для анализа составляет 2–30°C. Эти условия применимы до истечения срока годности, указанного на этикетке упаковки.

6. Перечень международных сертификатов соответствия

Таблица 1 – Перечень международных стандартов, которым соответствует медицинское изделие

Раздел	Номер документа	Наименование
--------	-----------------	--------------

Системы качества	EN ISO 13485: 2012	Медицинские приборы - Системы управления качеством - Требования к нормативным целям
Анализ риска	EN ISO 14971: 2012	Медицинское оборудование. Применение управления рисками к медицинским устройствам
Спецификация устройства	EN 13612:2002/AC:2002	Оценка эффективности диагностических медицинских приборов in vitro
	CLSI EP12-A2: 2008	Протокол пользователя для оценки качественных результатов тестирования; Утвержденное руководство - второе издание
	CLSI EP7-A2: 2005	Тестирование интерференции в клинической химии; Утвержденные руководящие принципы - второе издание
Маркировка	EN ISO 18113-1: 2009	Диагностические медицинские приборы in vitro - Информация, предоставленная производителем (маркировка) - Часть 1: Термины, определения и общие требования
	EN ISO 18113-2: 2011	Диагностические медицинские приборы in vitro. Информация, предоставленная производителем (маркировка). Диагностические реагенты in vitro для профессионального использования
	ISO 15223-1: 2012	Медицинские изделия. Символы, которые должны использоваться с этикетками медицинских изделий, этикетом и информацией, которая должна быть поставлена. Часть 1. Общие требования
	EN 980:2008	Символы для использования при маркировке медицинских изделий
Упаковка	ASTM D-4169-14	Стандартная практика для тестирования производительности судовых контейнеров и систем
	EN 13640:2002	Испытание на стабильность диагностических реагентов in vitro

7. Рекламация

Контактные данные для обращения по вопросам, связанным с эксплуатацией, техническим обслуживанием, качеством и соответствием изделий нормативным требованиям на территории Российской Федерации:

ООО «Зиммер СНГ»,

юридический адрес 119048 Москва, ул. Усачева, 29/9, помещение 15

почтовый адрес 125040, г. Москва, ул. Правды, дом 26, 12 этаж, б/ц «Северное Сияние»,

тел. +7(495) 980 08 85

Электронный адрес: per.cis@zimmerbiomet.com.

8. Сведения об уполномоченном производителе представителе

ООО "Зиммер СНГ"

Юридический адрес 119048 Москва, ул. Усачева, 29/9, помещение 15

Почтовый адрес 125040, г. Москва, ул. Правды, дом 26, 12 этаж, б/ц «Северное Сияние»,

Тел. +7 495 980 08 85

Электронный адрес: per.cis@zimmerbiomet.com.

[Перевод с английского языка на русский язык]

[На бланке компании «СиДи Диагностикс»]

Удостоверение сведений в пакете проектной документации

Пакет проектной документации, поданный для регистрации в России, содержит:

- Инструкцию по применению с приложением в отношении изделия «Набор реагентов ИХА на альфа-дефензин Synovasure»

Удостоверяю на основании имеющихся сведений, что поданные документы являются верными и точными. Компания «СиДи Диагностикс, Инк.» (CD Diagnostics, Inc.) берет на себя ответственность по исполнению юридических обязательств, связанных с подачей вышеуказанных документов.

/подпись/

Имя

12 августа 2019 г.

Дата

Подтверждено под присягой и подписано в моем присутствии 12 августа 2019 г. Скоттом Фиби.

Подпись нотариуса: /подпись/

[Печать нотариуса]

[Штамп:

Луcreция Н. Чэдуик

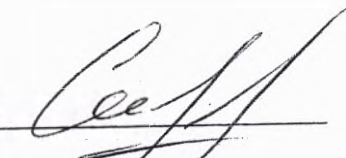
Нотариус

Штат Делавэр

Моя лицензия действительна до 24 октября 2021 г.]

Страница 1 из 1

Перевел Сигов Кирилл Олегович



Российская Федерация
Город Москва

Десятого сентября две тысячи девятнадцатого года

Я, Домахина Алла Валерьевна, временно исполняющая обязанности нотариуса города Москвы Король Виктории Алексеевны, свидетельствую подлинность подписи переводчика Сигова Кирилла Олеговича.

Подпись сделана в моем присутствии.

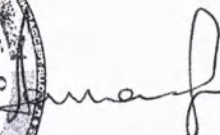
Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: №08/82-н/77-2019-14-277

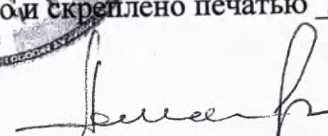
Взыскано государственной пошлины (по тарифу): 100 руб. 00 коп.

Уплачено за оказание услуг правового и технического характера: 200 руб. 00 коп.



 А.В. Домахина

Прошнуровано, пронумеровано и скреплено печатью 20 лист(-а,-ов)

 А.В. Домахина



Российская Федерация

Город Москва

Десятого сентября две тысячи девятнадцатого года

Я, Домахина Алла Валерьевна, временно исполняющей обязанности нотариуса города Москвы Король Виктории Алексеевны, свидетельствую верность копии с представленного мне документа.

Зарегистрировано в реестре: № 08/82-н/77-2019-14-278.

Взыскано государственной пошлины (по тарифу): 210 руб. 00 коп.

Уплачено за оказание услуг правового и технического характера: 1050 руб. 00 коп.



А.В. Домахина



Прошнуровано, пронумеровано и скреплено печатью 21 (двадцать один) лист.

А.В. Домахина