



SEELER & DR. FELLMETH

NOTARE

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

Beglaubigte Ablichtung

Die Übereinstimmung nachstehender Fotokopie mit der vorgelegten Urschrift wird
hiermit beglaubigt.

Mannheim, den 24. APR. 2020

Claudia Seeler
Notarin in Mannheim



ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

(INSTRUCTION FOR USE)

НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ

Реагенты в кассете для количественного определения интактного паратиреоидного гормона иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке (плазме) крови человека на анализаторах и модулях cobas e (Elecsys PTH Elecsys and cobas e analyzers)

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

РАЗРАБОТЧИК:

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

Approved by

Roche Diagnostics GmbH

Date: 23 April 2020



Andrea Weber
Manager Global Regulatory Affairs

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

2020

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 3962 - Geschäftsführung: Claus Haberdas; Andreas Schmitz -
Aufsichtsratsvorsitzender: Dr. Thomas Schinecker

REF



SYSTEM

11972103 122

100

MODULAR ANALYTICS E170

cobas e 411

cobas e 601

cobas e 602

Русский

Системная информация

Для анализатора cobas e 411: номер теста 680

Для анализаторов MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 и cobas e 602: Номер кода аппликации 126

Назначение

Иммуноанализ для диагностики *in vitro*. Предназначен для количественного определения интактного паратиреоидного гормона в сыворотке и плазме крови человека для дифференциальной диагностики гиперкальциемии и гипокальциемии. Тест Elecsys PTH можно использовать во время операции.

Электрохемилюминесцентный иммуноанализ ECLIA предназначен для использования на иммунохимических анализаторах Elecsys и cobas e.

Теоретическое обоснование

Паратиреоидный гормон (ПТГ) состоит из одной полипептидной цепи, содержащей 84 аминокислоты, и вырабатывается паращитовидными железами при понижении внеклеточной концентрации ионизированного кальция. Основная роль - повышение уровня кальция в сыворотке крови, которое происходит в результате стимуляции выработки кальция из костной ткани и реабсорбции почками в дистальном канальце. В проксимальном канальце ПТГ стимулирует синтез кальцитриола, который, в свою очередь, повышает поглощение кальция в кишечнике и воздействует на секрецию ПТГ на уровне околощитовидной железы. ПТГ также уменьшает почечную реабсорбцию фосфата в проксимальном почечном канальце, снижая, таким образом, концентрацию фосфата в сыворотке крови.¹

Расстройства паращитовидных желез приводят к повышенным или сниженным уровням кальция в крови (гиперкальциемии или гипокальциемии), вызванным изменениями секреции ПТГ.

Чтобы обнаружить дисфункцию околощитовидных желез (гипопаратиреоз), необходимо использовать высокочувствительный тест, с помощью которого можно измерить концентрации ПТГ, находящиеся значительно ниже нормы. Гиперактивность паращитовидных желез приводит к повышенной секреции ПТГ (гиперпаратиреоз). Первопричиной выступают аденомы паращитовидных желез. При вторичном гиперпаратиреозе уровень кальция в крови снижен в результате других патологических состояний (например, дефицита витамина D).²

Интраоперационная диагностика ПТГ во время удаления паратиреоидной аденомы позволяет подтвердить первичный гиперпаратиреоз,^{3,4} вторичный гиперпаратиреоз связан с хронической почечной недостаточностью,^{5,6} пересадка почки часто вызывает третичный гиперпаратиреоз.⁷ Поскольку период полувыведения ПТГ составляет 3-5 минут,⁸ значительное снижение концентрации ПТГ после удаления атипичной железы позволяет хирургу оценить полноту удаления, а также определить, была ли удалена вся гиперфункционирующая ткань околощитовидной железы.⁹

Национальная академия клинической биохимии рекомендует использовать проверку уровня ПТГ как штатную процедуру во время операции у пациентов, проходящих хирургическое лечение гиперпаратиреоза, как при первичных, так и повторных операциях.¹⁰

В Руководствах организаций "Инициатива Качества Лечение Заболевания Почек" (KDIGO) и "Болезни Почек-Улучшение Глобальных Результатов Лечение" (KDIGO) говорится о том, что концентрация ПТГ в сыворотке крови должна измеряться у пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН) регулярно и поддерживаться в допустимых диапазонах, заданных в соответствии со стадией ХПН.^{11,12}

В анализе Elecsys для определения интактного ПТГ используется принцип сэндвич-теста, при котором биотинилированное моноклональное антитело взаимодействует с N-концевым фрагментом (1-37), а моноклональное антитело, меченое рутениевым комплексом⁸ взаимодействует с C-концевым фрагментом (38-84).

Антитела, используемые в данном анализе, могут взаимодействовать с эпитопами в области аминокислот 26-32 и 37-42.

а) Три(2,2'-бипиридил)рутениевый(II)-комплекс (Ru(bpy)₃²⁺)

Принцип метода

Принцип "сэндвича". Общая продолжительность анализа: 18 минут.

- 1-я инкубация: 50 мкл образца, биотинилированное моноклональное ПТГ-специфичное антитело и моноклональное ПТГ-специфичное антитело, меченое рутениевым комплексом, вступают в реакцию с формированием сэндвич-комплекса.
- 2-я инкубация: После добавления микрочастиц, покрытых стрептавидином, 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 несвязанные вещества. Далее 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 предоставлены в штрих-коде реагента или e-штрих-коде.

Реагенты - рабочие растворы

На упаковке с основными реагентами наклеена этикетка PTH.

- M Микрочастицы, покрытые стрептавидином (прозрачная крышка), 1 флакон, 6,5 мл:
Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 0.72 мг/мл; консервант.
- R1 Анти-ПТГ-антитело-биотин (серая крышка), 1 флакон, 7 мл:
Биотинилированные моноклональные анти-PTH-антитела (мыши) 2.3 мг/л; фосфатный буфер 100 ммоль/л, pH 7.0; консервант.
- R2 Анти-PTH-антитело-Ru(bpy)₃²⁺ (черная крышка), 1 флакон, 7 мл:
Моноклональные анти-PTH-антитела (мыши), меченые рутениевым комплексом 2.0 мг/л; фосфатный буфер 100 ммоль/л, pH 7.0; консервант.

Меры предосторожности и предупреждения

Только для *in vitro* диагностики.

Соблюдайте обычные меры предосторожности, необходимые при работе со всеми лабораторными реагентами.

Утилизация всех отходов должна осуществляться в соответствии с местными правилами.

Паспорт безопасности предоставляется профессиональному пользователю по запросу.

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

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 набор с реагентами Elecsys необходимо в вертикальном положении, чтобы гарантировать полную доступность микрочастиц в

процессе автоматического перемешивания перед началом выполнения анализа.

Стабильность:	
в неоткрытом виде при 2-8 °C	До конца срока годности.
в открытом виде при 2-8 °C	12 недель
На борту анализатора	8 недель

Сбор и подготовка материала для исследования

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

Сыворотка, полученная с использованием стандартных пробирок для образцов.

Плазма с K₂-ЭДТА и K₃-ЭДТА.

Из-за короткого периода полураспада ПТГ для получения сыворотки рекомендуется центрифугировать кровь сразу после отбора.

Предпочтительно использовать плазму с ЭДТА, поскольку она сохраняет стабильность дольше, чем сыворотка.

Критерий: Сравнении методов с использованием сыворотки и плазмы, коэффициент 0.9-1.1 + отсечение в пределах ± 2 x аналитическая чувствительность (LDL) + коэффициент корреляции > 0.95.

Сыворотка: Стабильность на протяжении 8 часов при 15-25 °C, 2 дней при 2-8 °C, 6 месяцев при -20 °C (± 5 °C).

Плазма: Стабильность на протяжении 2 дней при 15-25 °C, 3 дней при 2-8 °C, 6 месяцев при -20 °C (± 5 °C).

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.

Пробы, содержащие осадок, необходимо центрифугировать перед выполнением исследования.

Не использовать образцы и контроли, стабилизированные с помощью азида.

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

Ввиду возможного испарения образцы, калибраторы и контроли на борту анализатора должны быть исследованы в течение 2 часов.

Состав набора

См. раздел "Реагенты – рабочие растворы".

Необходимые (но не предоставляемые) материалы

- [REF] 11972219122, PTH CalSet, 4 x 1 мл
- [REF] 05618860190, PreciControl Varia, 4 x 3 мл
- Общее лабораторное оборудование
- 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 измерительной 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, чистый-вкладыш

Вспомогательные материалы для анализаторов MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 и cobas e 602:

- [REF] 04880340190, ProCell M, 2 x 2 л, системный буфер

- [REF] 04880293190, 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] 03027651001, SysClean Adapter M
- Вспомогательные материалы для всех анализаторов:
- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 мл, средство для промывки системы

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, введите 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) на борт анализатора. Избегайте образования пены. Система автоматически регулирует температуру реагентов и открывание/закрывание флаконов.

Калибровка

Стандартизация: Данный метод стандартизован относительно имеющегося в продаже теста на ПТГ (RIA). Результаты измерений стандарта NIBSC 95/646 (BO3) оценивались путем тестирования разведений в сыворотке крови человека в диапазоне измерения (40-4000 пг/мл) на 16 анализаторах (анализаторы cobas e 411 и cobas e 601). Средние результаты измерений составили 100 % $\pm$ 4 %.

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

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 приемлемой верификации калибровки лабораторией.

Рекомендуется обновлять калибровку следующим образом:

- каждые 12 недель 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 контроля качества используйте PreciControl Varia.

Также можно использовать другие пригодные контрольные материалы.

Контроли для различных диапазонов концентраций должны проводиться как одиночные определения минимум один раз каждые 24 часа при проведении теста, один раз для каждого набора реагентов 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 каждой пробе (в пг/мл или пмоль/л).

Коэффициенты пересчета: $\text{пг/мл} \times 0.106 = \text{пмоль/л}$

$\text{пмоль/л} \times 9.43 = \text{пг/мл}$

Ограничения – интерференция

На результаты анализа не влияет иктеричность (билирубин < 1112 мкмоль/л или < 65 мг/дл), липемия (Интралипид < 1500 мг/дл) и биотин (< 205 нмоль/л или < 50 нг/мл).

На результаты анализа влияет гемолиз ≥ 0.15 г/дл. Не используйте образцы с видимыми признаками гемолиза.

Критерий: Результаты измерений в пределах $\pm 10\%$ исходного уровня.

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

Не обнаружено влияния ревматоидного фактора (до концентрации 1500 МЕ/мл).

Не обнаружено эффекта высокой дозы (хук-эффект) при концентрации ПТГ до 17000 пг/мл (1802 пмоль/л).

In vitro протестировано 16 широко применяемых фармакологических препаратов. Влияния на результаты анализа не обнаружено.

В редких случаях возможна интерференция из-за чрезвычайно высокого титра антител к аналит-специфичным антителам, стрептавидину или рутению. Состав тест-системы 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 измерений

Диапазон измерений

1.20–5000 пг/мл или 0.127–530 пмоль/л (определяется по значению нижнего предела обнаружения и максимальному значению референсной калибровочной кривой). Значения ниже предела обнаружения определяются как < 1.20 пг/мл (< 0.127 пмоль/л). Значения выше диапазона измерений определяются как > 5000 пг/мл (> 530 пмоль/л).

Нижние пределы измерения

Нижний предел обнаружения теста

Нижний предел обнаружения: 1.20 пг/мл (0.127 пмоль/л)

Нижний предел обнаружения представляет собой наименьший измеряемый уровень аналита, который можно отличить от нуля. Он рассчитывается как концентрация, превышающая на два стандартных отклонения результат измерения самого низкого стандарта (мастер калибратор, стандарт 1 + 2 SD, повторяемость $n = 21$).

Разведение

Не требуется благодаря широкому диапазону измерений.

Ожидаемые значения

15–65 пг/мл (1.6–6.9 пмоль/л)^{13,14}

Каждая лаборатория должна исследовать применимость ожидаемых значений к популяции своего региона и при необходимости определить собственный диапазон референсных значений.

Технические характеристики

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

Воспроизводимость (прецизионность)

Прецизионность определяли с применением реагентов Elecsys и пулов сыворотки крови человека согласно модифицированному протоколу (EP5-A) Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI): 6 серий ежедневно на протяжении 10 дней ($n = 60$); воспроизводимость на анализаторе MODULAR ANALYTICS E170, $n = 21$. Были получены следующие результаты:

Анализатор cobas e 411								
		Воспроизводимость			Внутрилабораторная прецизионность			
Образец	Среднее значение	Станд.откл.		К-оэф. вариации	Станд.откл.		К-оэф. вариации	
		пг/мл	пмоль/л		пг/мл	пмоль/л		
HS ^{b)} 1	26.7	2.83	0.711	0.075	2.7	1.73	0.184	6.5
HS 2	52.5	5.56	0.853	0.091	1.6	2.07	0.220	3.9
HS 3	261	27.7	4.0	0.424	1.5	7.81	0.829	3.0

b) HS = сыворотка крови человека

Анализаторы MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 и cobas e 602					
Воспроизводимость					
Образец	Среднее значение		Станд.откл.		К-оэф. вариации
	пг/мл	пмоль/л	пг/мл	пмоль/л	
HS 1	21.9	2.32	0.44	0.05	2.0
HS 2	35.0	3.71	0.43	0.05	1.2
HS 3	123	13.04	1.31	0.14	1.1

Анализаторы MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 и cobas e 602					
Внутрилабораторная прецизионность					
Образец	Среднее значение		Станд.откл.		К-оэф. вариации
	пг/мл	пмоль/л	пг/мл	пмоль/л	
HS 1	23.2	2.46	0.79	0.08	3.4
HS 2	80.9	8.58	2.01	0.21	2.5
HS 3	240	25.4	6.72	0.71	2.8

Прецизионность определялась с применением реагентов и контролей Elecsys в отдельном исследовании согласно протоколу (EP5-A2) Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI): 2 серии в день в дубликаты для каждого в течение 21 дня ($n = 84$). Были получены следующие результаты:

Анализатор cobas e 411

Образец	Среднее значение		Воспроизводимость			Внутрилабораторная прецизионность		
			Станд.откл.		Коз.ф.в.ариации	Станд.откл.		Коз.ф.в.ариации
	пг/мл	пмоль/л	пг/мл	пмоль/л	%	пг/мл	пмоль/л	%
PC ^{c)} Varia 1	54.6	5.79	0.657	0.070	1.2	1.11	0.118	2.0
PC Varia 2	182	19.3	2.43	0.258	1.3	3.14	0.333	1.7

c) PC = PreciControl

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

Образец	Среднее значение		Воспроизводимость			Внутрилабораторная прецизионность		
			Станд.откл.		Коз.ф.в.ариации	Станд.откл.		Коз.ф.в.ариации
	пг/мл	пмоль/л	пг/мл	пмоль/л	%	пг/мл	пмоль/л	%
PC Varia 1	54.7	5.80	0.943	0.100	1.7	0.977	0.104	1.8
PC Varia 2	184	19.5	2.65	0.281	1.4	3.11	0.330	1.7

Сравнение методов

При сравнении анализа Elecsys PTH (y) и имеющегося в продаже теста на ПТГ (x) с использованием клинических образцов были получены следующие корреляции (пг/мл):

Количество исследованных образцов: 152

Регрессия по Пассингу/Баблоку¹⁵ Линейная регрессия

$$y = 1.01x + 4.86$$

$$y = 0.83x + 19.4$$

$$r = 0.886$$

$$r = 0.991$$

Концентрации в образцах составляли от приблизительно 1.4 до 1880 пг/мл (от 0.15 до 199 пмоль/л).

Аналитическая специфичность

Не были выявлены перекрестные реакции для: Остеокальцин, ПТГ фрагмент 1-37, ПТГ-связанный белок (1-86), костная щелочная фосфатаза и β-CrossLaps.

Функциональная чувствительность

6.0 пг/мл (0.64 пмоль/л)

Функциональная чувствительность - это самая низкая концентрация аналита, которую можно измерить с общей воспроизводимостью CV ≤ 20 %.

Клинические исследования во время операций

В 2006 году Национальная Академия Клинической Биохимии опубликовала Руководство по лабораторной медицинской практике для диагностики у постели больного "Доказательная практика диагностики у постели больного".¹⁰ Это руководство рекомендует использовать тестирование на паратиреоидный гормон во время операции 1) для пациентов, находящихся на операции по поводу гиперпаратиреоза, особенно при минимально инвазивных или прямых процедурах; 2) для

пациентов, находящихся на повторной операции и 3) как замену традиционным лабораторным измерениям ПТГ в процессе венозной локализации, чтобы помочь ангиографической группе собрать образцы.

В Руководстве приведены рекомендации касательно пациентов, которым назначена паратиреоидэктомия при гиперпаратиреозе. Необходимо провести исследование проб до оперативного вмешательства и удаления желез, а также через 5 и 10 минут после удаления со снижением концентрации ПТГ на 50 % от максимального исходного уровня. Руководство также предупреждает, что могут оказаться необходимыми дополнительные образцы.¹⁰

Исследование на ПТГ во время операции на парашитовидной железе проводилось несколькими группами исследователей с использованием иммунотеста Elecsys PTH.^{4,5,6,7,16}

Общая чувствительность и специфичность анализа, позволяющая продемонстрировать успешность операции, которая определялась по послеоперационному снижению уровней кальция, составляла соответственно 99.6 % и 93.7 %.

Список литературы

- 1 Souberbielle JC, Roth H, Fouque D. Parathyroid hormone measurement in CKD. *Kidney Int* 2010;77:93-100.
- 2 Nussbaum S, Potts JT. Advances in Immunoassays for Parathyroid Hormone. *Clinical Applications to Skeletal Disorders of Bone and Mineral Metabolism*. In Bilezikian JP, Levine MA, Marcus R (eds). *The Parathyroids: Basic and Clinical Concepts*. Raven Press, New York 1994:157-169.
- 3 Bergenfelz A, Nordén NE, Åhrén B. Intraoperative fall in plasma levels of intact parathyroid hormone after removal of one enlarged parathyroid gland in hyperthyroid patients. *Eur J Surg* 1991;157:109-112.
- 4 Ohe MN, Santos RO, Kunii IS, et al. Usefulness of a rapid immunometric assay for intra-operative parathyroid hormone measurements. *Braz J Med Biol Res* 2003;36(6):715-721.
- 5 Seehofer D, Rayes N, Ulrich F, et al. Intra-operative measurement of intact parathyroid hormone in renal hyperparathyroidism by an inexpensive routine assay. *Langenbecks Arch Surg* 2001;386(6):440-443.
- 6 Seehofer D, Rayes N, Klupp J, et al. Predictive value of intact parathyroid hormone measurement during surgery for renal hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg* 2005;390(3):222-229.
- 7 Hausteil SV, Mack E, Starling JR, et al. The role of intra-operative parathyroid hormone testing in patients with tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Surgery* 2005;138(6):1066-1071.
- 8 Maier GW, Kreis ME, Renn W, et al. Parathyroid hormone after adenectomy for primary hyperparathyroidism: A study of peptide hormone elimination kinetics in humans. *Jour Clin Endocrinol Metab* 1998;83(11):3853-3856.
- 9 Carter AB, Howanitz TJ. Intra-operative testing for parathyroid hormone: a comprehensive review of the use of the assay and the relevant literature. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:1424-1442.
- 10 Nichols JH, Christenson RH, Clarke W, et al. *National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Evidence Based Practice for Point of Care Testing*. AACC Press:2006.
- 11 National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and diseases in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42:S1-201.
- 12 KDIGO – Kidney Disease Improving Global Outcomes KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney International* 2009;76(Suppl 113).
- 13 Blind E. Measurement of Intact Parathyroid Hormone by an Extracting Two-Site Immunometric Assay. In: Schmidt-Gayk H, Armbruster FP, Bouillon R, (eds). *Calcium regulating hormones, vitamin D metabolites, an cyclic AMP*. Heidelberg: Springer 1990:151.
- 14 Thomas L. Parathyroid hormone (PTH). *Clinical Laboratory Diagnosis*. TH-Books, Frankfurt. 1st english edition 1998:248-250.

- 15 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.
- 16 Ohe MN, Santos RO, Kunii IS, et al. Usefulness of intra-operative PTH measurement in primary and secondary hyperparathyroidism: experience with 109 patients. Arq Bras Endocrinol Metab 2006;50(5):869-875.

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.

Символы

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

CONTENT	Состав набора
SYSTEM	Анализаторы/Приборы, для которых предназначен данный набор реагентов
REAGENT	Реагент
CALIBRATOR	Калибратор
→	Объем после восстановления или смешивания
GTIN	Номер в системе международной торговли

Дополнения, удаления или изменения отображаются на индикаторе изменений в полях.
© 2017, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Сандхофер Штраассе 116, D-68305, Мангейм
www.roche.com



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

Показания

Иммунотест для диагностики *in vitro*. Предназначен для количественного определения интактного паратиреоидного гормона в сыворотке и плазме крови человека для дифференциальной диагностики гиперкальцемии и гипокальцемии. Тест Elecsys PTH можно использовать во время операции.

Электрохемилюминесцентный иммунотест ECLIA предназначен для использования на иммунохимических анализаторах Elecsys и cobas e.

Противопоказания, побочные действия

Не применимо, т.к. МИ предназначены для лабораторной диагностики.

Чувствительность

Аналитическая чувствительность не более 1.20 пг/мл

Линейность

Допустимое отклонение от линейности в диапазоне концентраций 1.20-5000 пг/мл в пределах 10 %.

Воспроизводимость

Максимально допустимый коэффициент вариации не более 5%

Тест на открытие

Измеренное значение сравнивали с расчетным
Извлечение в смешанном образце в пределах 90 - 110 %.

Интерсепт

Интерсепт	Диапазон концентраций, нг/мл
20 %	450-1500
50%	1900-3000
80%	3400-4500

pH (при 25 °C)

R1	6,9-7,1
R2	6,9-7,1
M	7.4 ± 0.05

Плотность

R1	0,927-1,133 г/см ³
R2	0,927-1,133 г/см ³
M	1.01 г/см ³ ± 5%

Срок годности

Хранить при 2-8 °C.

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 неоткрытом виде при 2-8 °C	До конца срока годности.
в открытом виде при 2-8 °C	12 недель
На борту анализатора	8 недель

Максимальный срок годности 18 месяцев с даты производства.

Дату производства см. на упаковке.

Комплект поставки

В комплект поставки входят:

Реагенты в кассете для количественного определения интактного паратиреоидного гормона
иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке (плазме)

крови человека на анализаторах и модулях cobas e (Elecsys PTH Elecsys and cobas e analyzers)

Упаковка

Реагенты в наборе готовы к применению, поставляются в кассете и не должны разделяться. Одна кассета рассчитана на 100 тестов. Кассета разделена на три отделения (флакона): флакон с прозрачной крышкой – M, объем реагента во флаконе 6,5 мл, флакон с серой крышкой – R1, объем реагента во флаконе 7 мл, флакон с черной крышкой - R2, объем реагента во флаконе 7 мл.

Параметры кассеты

Материал: полипропилен

Объем пустого флакона (максимальная вместимость): не более 20 мл

Размеры (длина/ширина/высота): не более 84 мм/ 37 мм/ 105 мм

Толщина стенки не менее 0,5 мм.

Тип размещения на приборе: крепится в специальных пазах на анализаторе

Метод забора реагента из кассеты: аспирация

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) не более: 97 x 45 x 115 мм.

Вес: не более 120 г

Маркировка

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		Содержимое набора
	Глобальный номер предмета торговли		Дата изготовления
	Температурные ограничения		Содержит достаточно для испытаний

Маркировка картонной упаковки

1. Наименование изделия
2. Наименование аналитических систем
3. Артикульный номер
4. Производитель
5. Страна происхождения
6. Логотип производителя
7. Состав

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

8. Содержит достаточно для проведения 100 тестов
9. QR – код
10. Только для диагностики *in vitro*
11. СЕ-маркировка
12. Температурные ограничения
13. Внимание, см. инструкцию по применению, ссылка на электронную инструкцию на русском языке
14. Номер лота
15. Срок годности
16. Дата производства
17. Условное обозначение: Глобальный номер предмета торговли (GTIN)

Маркировка кассеты с реагентами

1. Наименование изделия
2. Артикульный номер
3. Состав
4. Номер лота
5. Срок годности
6. Температурные ограничения
7. Только для диагностики *in vitro*
8. QR – код
9. Штрих-код
10. Логотип производителя

Макет маркировки на русском языке

Реагенты в кассете для количественного определения интактного паратиреоидного гормона иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке (плазме) крови человека на анализаторах и модулях cobas e (Elecsys PTH Elecsys and cobas e analyzers)

Регистрационное удостоверение № ____ от ____

Срок годности см. на упаковке

Температура хранения см. на упаковке

Номер лота см. на упаковке

Производитель: «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ"), Sandhofer Strasse 116, D- 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 11972103122

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.о. 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 отправкой 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 интактного паратиреоидного гормона иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке (плазме) крови человека на анализаторах и модулях cobas e (Elecsys PTH Elecsys and cobas e analyzers)» 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.

Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.)**Гарантийные обязательства**

Производитель (компания «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ")) гарантирует, что «Реагенты в кассете для количественного определения интактного паратиреоидного гормона иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке (плазме) крови человека на анализаторах и модулях cobas e (Elecsys PTH Elecsys and cobas e analyzers)» соответствуют 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.

Примечание:

* Анализаторы и модули иммунохимические cobas e:

Анализатор иммунохимический электрохемилюминесцентный Cobas e 411 (rack/disk) с принадлежностями, производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № ФСЗ 2007/00478 от 09.08.2018 (далее по тексту Cobas e 411 (rack/disk), Cobas e 411).

Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа "cobas 8000" (cobas 8000) в различных конфигурациях, с принадлежностями, производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № ФСЗ 2012/12764, от 19.09.2016 (состоит из модулей cobas c502/701/702 и cobas e602) (далее по тексту Платформа модульная cobas 8000, cobas 8000, e602).

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 от 04.09.2015 (состоит из модулей cobas c501 и cobas e601) (далее по тексту Платформа модульная cobas 6000, cobas 6000, e601).

****Используются совместно с МИ : «Набор калибраторов для количественного определения интактного паратиреоидного гормона иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке (плазме) крови человека на анализаторах и модулях cobas e (CalSet PTH Elecsys and cobas e analyzers)», производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany**

**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: 24 апреля 2020 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**

Текст на русском языке Инструкция по применению на медицинское изделие: Реагенты в кассете для количественного определения нитактного паратиреоидного гормона иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке (плазме) крови человека на анализаторах и модулях cobas e (Elecsys PTH Elecsys and cobas e analyzers)

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, D-68305 Маннхайм, Германия
(Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany)

Утверждено

«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Дата: 23 апреля 2020 года

[подпись]

Андреа Вебер (Andrea Weber)

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)]

2020

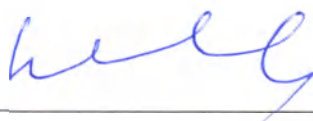
«Рош Диагностикс ГмбХ»; Сандхофер Штрассе 116; D-68305 Маннхайм, Германия (Roche Diagnostics GmbH; Sandhofer Strasse 116; D-68305 Mannheim, Germany); тел.: +49 621 759 0; факс: +49 621 759 2890

Место нахождения органа управления: г. Маннхайм – Регистрационный суд: суд первой инстанции г. Маннхайма, № в торговом реестре: 3962 – Правление: Клаус Хаберда, председатель; Андреас Шмидтц

Председатель наблюдательного совета: д-р Томас Шинекер

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

Перевод выполнил переводчик
Лавров Николай Николаевич



Российская Федерация
Город Москва

Четырнадцатого мая две тысячи двадцатого года

Я, Прокошенкова Елена Евгеньевна, нотариус города Москвы свидетельствую
подлинность подписи переводчика Лаврова Николая Николаевича.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 21/86-н/77-2020- *5-4104*

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

Уплачено за оказание услуг правового и технического характера: 300 руб. 00 коп.



Е.Е. Прокошенкова



Прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 13 (тринадцать) листов.

Е.Е. Прокошенкова