



SEELER & DR. FELLMETH
NOTARE

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

Beglaubigte Ablichtung

Die Übereinstimmung nachstehender Fotokopie mit dem Original wird hiermit
beglaubigt.

Mannheim, den 13. SEP. 2021

Claudia Seeler
Notarin in Mannheim



ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ**(INSTRUCTION FOR USE)****НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ**

Реагенты в кассете для количественного определения пролактина иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Elecsys Prolactin II), в вариантах исполнения:

1. Реагенты в кассете для количественного определения пролактина иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Elecsys Prolactin II Elecsys and cobas e analyzers/PRL II), 100 тестов производства Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

РАЗРАБОТЧИК:

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

Approved by

Roche Diagnostics GmbH

Date: 10 September 2021

I.V.



Dr. Manfred Böhm

Manager Global Regulatory Affairs

Stamp

Roche Diagnostics GmbH

Sandhofer Straße 116
68305 Mannheim

2021

Elecsys Prolactin II

cobas®

REF		Σ	SYSTEM
03203093190*	03203093500	100	Анализатор cobas e 411
03203093214*			Анализатор cobas e 601
			Анализатор cobas e 602

* Некоторые указанные наборы могут быть доступны не во всех странах.

Русский

Системная информация

Для анализатора cobas e 411: номер теста 131

Для анализаторов cobas e 601 и cobas e 602: номер теста 014

Назначение

Иммунотест для in vitro диагностики. Предназначен для количественного определения пролактина в сыворотке и плазме крови человека.

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

Теоретическое обоснование

Пролактин синтезируется в передней части гипофиза и секретируется эпизодически. Гормон состоит из 198 аминокислот и имеет молекулярную массу приблизительно 22-23 кДа. Пролактин в сыворотке крови может присутствовать в трех разных формах. Преобладает биологически и иммунологически активная мономерная («малая») форма, за которой следуют биологически неактивная димерная («большая») форма и тетрамерная («очень большая») форма с низкой биологической активностью.^{1,2} Органом-мишенью пролактина являются молочные железы: гормон способствует их развитию и дифференцировке ткани. Высокие концентрации пролактина оказывают ингибирующее действие на стероидогенез яичников, а также на выработку и секрецию гипофизарного гонадотропина. Во время беременности концентрация пролактина возрастает под влиянием повышенной выработки эстрогена и прогестерона. Стимулирующее действие пролактина на молочную железу обуславливает лактацию в послеродовом периоде. Пролактин также влияет на метаболизм глюкозы и липидов и может участвовать в проявлении резистентности к инсулину.^{3,4,5}

Гиперпролактинемия (у мужчин и женщин) приводит к нарушениям фертильности.⁶ Определение уровня пролактина используется в диагностике гиперпролактинемии^{7,8} и перитонеального эндометриоза.⁹ В тесте Elecsys Prolactin II используются два моноклональных антитела, специфичных к пролактину человека.¹⁰

Оба антитела проявляют низкую реактивность с большинством форм макропролактина.

Принцип метода

«Сэндвич»-принцип. Общая продолжительность проведения анализа: 18 минут.

- 1-я инкубация: 10 мкл образца и биотинилированное моноклональное антитело, специфичное к пролактину, образуют первый комплекс.
- 2-я инкубация: После добавления моноклонального антитела, специфичного к пролактину и меченного рутениевым комплексом^{a)}, и меченных стрептавидином микрочастиц формируется сэндвич-комплекс, который связывается с твердой фазой в результате взаимодействия биотина и стрептавидина.
- Реакционная смесь аспирируется в измерительную ячейку, где микрочастицы оседают на поверхность электрода в результате магнитного взаимодействия. Затем с помощью ProCell/ProCell M удаляются несвязавшиеся вещества. Далее приложенное к электроду напряжение вызывает хемилюминесцентную эмиссию, которая измеряется фотоумножителем.
- Результаты определяются с помощью 2-точечной калибровочной кривой, полученной для данного прибора, и референсной калибровочной кривой, данные которой предоставлены в штрих-коде реагента или е-штрих-коде.

a) Трис(2,2'-бипиридил)рутение(II) комплекс (Ru(bpy)₃)²⁺

Реагенты — рабочие растворы

Кассета с реагентами промаркирована как PRL II.

M Микрочастицы, покрытые стрептавидином (прозрачная крышка), 1 флакон, 6,5 мл:

Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 0.72 мг/мл; консервант.

R1 Анти-пролактин-Ат-биотин (серая крышка), 1 флакон, 10 мл:

Биотинилированное моноклональное антитело к пролактину (мышинное) 0.7 мг/л; фосфатный буфер 50 ммоль/л, pH 7.0; консервант.

R2 Анти-пролактин-Ат-Ru(bpy)₃²⁺ (черная крышка), 1 флакон, 10 мл:

Моноклональное антитело к пролактину (мышинное), меченное рутениевым комплексом, 0.35 мг/л; фосфатный буфер 50 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.

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

2-метил-2Н-изотиазол-3-она гидрохлорид

EUN 208 Может вызывать аллергическую реакцию.

Маркировка о безопасности продукта соответствует руководству EU GHS.

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

Приготовление рабочего раствора

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

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

Хранение и стабильность

Хранить при 2-8 °C.

Не замораживать.

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

Стабильность:	
в не вскрытом виде при 2-8 °C	до окончания указанного срока годности
в открытом виде при 2-8 °C	12 недель
на борту анализаторов	8 недель

Сбор и подготовка материала для исследования

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

Сбор сыворотки должен производиться с использованием стандартных пробирок для образцов или с помощью пробирок с разделительным гелем.

Li-гепарин, K₂-ЭДТА и K₃-ЭДТА плазма.

Elecsys Prolactin II

cobas®

Критерий: коэффициент угла наклона 0.9-1.1 + отсечка по оси ординат в пределах $\leq \pm 10$ мКМЕ/мл + коэффициент корреляции ≥ 0.95 .

Стабильность: 5 дней при 20-25 °C, 14 дней при 2-8 °C, 6 месяцев при -20 °C (± 5 °C). Допускается только однократное замораживание.

Стабильность сыворотки, собранной с использованием пробирок для отделения сыворотки: 24 часа при 2-8 °C (учитывайте данные, предоставленные производителем пробирок).

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, инактивированные посредством тепловой обработки.

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

Перед началом проведения исследования убедитесь, что температура образцов, калибраторов и контрольных материалов соответствует 20-25 °C.

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

Состав набора

См. раздел "Реагенты – рабочие растворы".

Необходимые материалы (не входят в набор)

- [REF] 03277356190, Prolactin II CalSet, для 4 x 1.0 мл
 - [REF] 11731416190, PreciControl Universal, для 4 x 3.0 мл
 - [REF] 11732277122, Diluent Universal, 2 x 16 мл дилуент для разведения образца или [REF] 03183971122, Diluent Universal, 2 x 36 мл дилуент для разведения образца
 - Общее лабораторное оборудование
 - Анализатор cobas e
- Вспомогательные материалы для анализатора cobas e 411:
- [REF] 11662988122, ProCell, 6 x 380 мл, субстрат-реагент
 - [REF] 11662970122, CleanCell, 6 x 380 мл, промывающий буфер
 - [REF] 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 мл, моющий раствор для добавления в дистиллированную воду
 - [REF] 11933159001, Adapter for SysClean, адаптер (контейнер) для промывки
 - [REF] 11706802001, AssayCup, 60 x 60 шт., реакционные пробирки
 - [REF] 11706799001, AssayTip, 30 x 120 шт., наконечники для дозатора
 - [REF] 11800507001, Clean-Liner, резервуар для отходов

Дополнительные материалы для анализаторов 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 пробирок для предварительного нагревания ProCell M и CleanCell M перед использованием
- [REF] 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 мл, промывочный раствор для выполнения завершающего этапа постановки анализа и процедуры промывания в процессе смены реагента
- [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

Дополнительный материал 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.

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

Калибровка

Прослеживаемость: Этот метод был стандартизирован относительно 3-го эталонного стандарта ВОЗ IRP 84/500.

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

Частота калибровки: Калибровка должна выполняться один раз для каждой серии 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:

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

Контроль качества

Для контроля качества используется контрольный материал PreciControl Universal.

Также можно использовать другие пригодные контрольные материалы.

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

Контрольные интервалы должны быть адаптированы в соответствии с требованиями конкретной лаборатории. При этом полученные величины должны находиться в пределах допустимых отклонений. Каждая лаборатория должна выработать правила, позволяющие принять корректирующие меры в случае, если значения выходят за установленные пределы.

При необходимости проведите повторный анализ соответствующих образцов.

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

Расчет

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

Коэффициенты пересчета: $\text{мКМЕ/мл (мМЕ/л)} \times 0.047 = \text{нг/мл}$
 $\text{нг/мл} \times 21.2 = \text{мКМЕ/мл (мМЕ/л)}$

Ограничения — интерференция

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

Elecsys Prolactin II

cobas®

Эндогенные вещества

Вещество	Испытанная концентрация
Билирубин	≤ 513 мкмоль/л или ≤ 30 мг/дл
Гемоглобин	≤ 0.932 ммоль/л или ≤ 1500 мг/дл
Интралипид	≤ 1500 мг/дл
Биотин	≤ 164 нмоль/л или ≤ 40 нг/мл
Ревматоидные факторы	≤ 1100 МЕ/мл

Критерий: для концентраций 1-50 мкМЕ/мл отклонение составляет $\leq \pm 10$ мкМЕ/мл. Для концентраций $> 50-100$ мкМЕ/мл отклонение составляет ± 20 %. Для концентраций > 100 мкМЕ/мл отклонение составляет ± 15 %.

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

Не обнаружено эффекта высокой дозы (хук-эффект) при концентрациях пролактина до 270000 мкМЕ/мл (12690 нг/мл).

Действующие вещества фармацевтических препаратов

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

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

При определении уровня пролактина следует помнить, что измеренная концентрация зависит от того, когда был взят образец крови, поскольку секреция пролактина происходит эпизодически и также подвержена воздействию суточных циклов.^{11,12}

Высвобождение пролактина ингибируется дофамином, леводопой и производными эрготамина.

В ряде публикаций сообщается о наличии макропролактина в сыворотке крови женщин с различными эндокринологическими заболеваниями или во время беременности. Кроме того, были описаны разные степени обнаружения макропролактинов в сыворотке крови относительно мономерного пролактина (22-23 кДа) при использовании разных иммунофлюоресцентных тестов. Это может привести к ошибочному диагнозу гиперпролактинемии в зависимости от используемого иммунотеста.¹⁰

В случае неправдоподобно высоких значений пролактина рекомендуется выполнить осаждение полиэтиленгликолем (ПЭГ) для оценки количества биологически активного мономерного пролактина.

См. раздел «Предварительная обработка образцов путем осаждения полиэтиленгликолем (ПЭГ)» для получения дополнительной информации.

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

1.00-10000 мкМЕ/мл или 0.0470-470 нг/мл (определяется по значению нижнего предела обнаружения и максимальному значению мастер-калибровки). Значения ниже нижнего предела обнаружения отображаются как < 1 мкМЕ/мл или < 0.0470 нг/мл. Значения выше диапазона измерений отображаются как > 10000 мкМЕ/мл или > 470 нг/мл (или до 100000 мкМЕ/мл или 4700 нг/мл для образцов с 10-кратным разведением).

Нижние пределы измерений

Нижний предел обнаружения теста

Нижний предел обнаружения: 1.00 мкМЕ/мл (0.047 нг/мл)

Нижний предел обнаружения соответствует минимальной измеряемой концентрации аналита, отличной от нуля. Он рассчитывается как концентрация, превышающая на два стандартных отклонения результат измерения самого низкого стандарта (мастер-калибратор, стандарт 1 + 2 SD, исследование воспроизводимости, n = 21).

Разведение

Образцы с концентрациями пролактина выше диапазона измерений можно развести дилуентом Diluent Universal. Рекомендованное соотношение для разведения 1:10 (разведение осуществляется либо автоматическими анализаторами, либо вручную). Концентрация разведенного образца должна составлять > 50 мкМЕ/мл или > 2.4 нг/мл.

После ручного разведения необходимо умножить полученный результат на коэффициент разведения.

После разведения анализаторами программное обеспечение автоматически учитывает коэффициент разведения в процессе вычисления концентрации образца.

Ожидаемые значения

Было проведено исследование с использованием теста Elecsys Prolactin II и образцов, полученных от 300 практически здоровых доноров крови. Были получены следующие результаты:

		Процентили			
		50-й	2.5-97.5-й	50-й	2.5-97.5-й
		N	мкМЕ/мл	нг/мл	
Мужчины	102	155	86-324	7.30	4.04-15.2
Женщины (небеременные)	198	225	102-496	10.6	4.79-23.3

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, образцов пулированной человеческой сыворотки и контрольных материалов согласно протоколу (EP05-A3) Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI): 2 постановки в день в дублях в течение 21 дня (n = 84). Были получены следующие результаты:

Анализатор cobas e 411							
Образец	Среднее значение		Повторяемость			Внутрилабораторная прецизионность	
			Станд. откл. (SD)	Коз. ф. вариации (CV)		Станд. откл. (SD)	Коз. ф. вариации (CV)
	мкМЕ/мл	нг/мл	мкМЕ/мл	нг/мл	%	мкМЕ/мл	нг/мл
HS ^{b)} 1	10.2	0.48	0.27	0.013	2.7	0.32	0.015
HS 2	74.9	3.52	1.82	0.086	2.4	2.17	0.10
HS 3	567	26.6	19.3	0.91	3.4	25.7	1.21
HS 4	5333	251	199	9.35	3.7	278	13.1
HS 5	8083	380	266	12.5	3.3	423	19.9
PC U ^{c)} 1	243	11.4	4.75	0.22	1.9	5.79	0.27
PC U2	859	40.4	18.2	0.86	2.1	27.3	1.28

b) HS = сыворотка крови человека (human serum)

c) PC U = контрольный материал PreciControl Universal

Elecsys Prolactin II

cobas®

Анализаторы cobas e 601 и cobas e 602

Образец	Среднее значение		Повторяемость			Внутрилабораторная прецизионность		
			Станд. откл. (SD)		Кэф. вариации (CV)	Станд. откл. (SD)		Кэф. вариации (CV)
	мКМЕ/мл	нг/мл	мКМЕ/мл	нг/мл		мКМЕ/мл	нг/мл	
HS 1	9.96	0.47	0.15	0.007	1.5	0.32	0.015	3.2
HS 2	71.6	3.37	0.91	0.043	1.3	1.73	0.081	2.4
HS 3	5233	246	157	7.38	3.0	271	12.7	5.2
HS 4	529	24.9	14.4	0.68	2.7	23.4	1.10	4.4
HS 5	7524	354	180	8.46	2.4	394	18.5	5.2
PC U1	229	10.8	3.53	0.17	1.5	4.76	0.22	2.1
PC U2	806	37.9	10.7	0.50	1.3	15.0	0.71	1.9

Сравнение методов

При сравнении теста Elecsys Prolactin II (y) и теста Elecsys Prolactin (x) с использованием клинических образцов, не содержащих значимых уровней макропролактина, были получены следующие корреляции (мКМЕ/мл):

Количество исследованных образцов: 227

Регрессия Пассинга — Баблока¹³ Линейная регрессия

$$y = 0.74x - 10.36$$

$$y = 0.76x - 21.21$$

$$r = 0.942$$

$$r = 0.998$$

Концентрации в образцах составляли от 10 до 9063 мКМЕ/мл (0.47 и 426 нг/мл).

Аналитическая специфичность

Используемые моноклональные антитела являются высокоспецифичными в отношении пролактина. Перекрестные реакции с СТГ, ХГЧ, плацентарным лактогеном, ТТГ, ФСГ и ЛГ не наблюдались.

Предварительная обработка образцов путем осаждения полиэтиленгликолем (ПЭГ)

Принцип метода

Макропролактин и олигомеры могут быть осаждены с использованием 25 % водного раствора ПЭГ (соотношение 1 + 1). После центрифугирования супернатант, содержащий мономерный пролактин, используют в тесте Elecsys Prolactin II так же, как и нативный образец. Следует принять во внимание эффект разведения, который возникает в ходе предварительной обработки образца и соосаждения мономерного пролактина.

Реагенты (не входят в набор)

- Полиэтиленгликоль 6000 (например, производства Serva, кат. № 33137)

- Дистиллированная или деионизированная вода

Меры предосторожности и предупреждения

См. инструкцию, предоставленную производителем полиэтиленгликоля 6000.

Приготовление рабочего раствора

Чтобы приготовить 25 % раствор ПЭГ, следует растворить 25 г полиэтиленгликоля 6000 примерно в 60 мл дистиллированной или деионизированной воды при 18-25 °C (с помощью магнитной мешалки в течение 15 минут) и довести до объема 100 мл.

Хранение и стабильность

Храните исходный материал в соответствии с инструкциями производителя.

Храните 25 % раствор ПЭГ при 20-25 °C.

Стабильность раствора: 7 дней.

Необходимые материалы (не входят в набор)

- Магнитная мешалка

- Вихревая мешалка (вортекс)
- Центрифуга (от 1500 до 10000 г)

Анализ

Предварительная обработка образца (18-25 °C):

- Смешайте соответствующий объем образца (не менее 180 мкл) с раствором ПЭГ в соотношении 1 + 1
- Тщательно перемешайте примерно в течение 10 секунд в вихревой мешалке (вортексе)
- Центрифугируйте 5 минут при скорости от 1500 до 10000 г (в течение 1-30 минут)

Проанализируйте супернатант так же, как и нативные образцы.

Расчет

Приблизительно 14 % (диапазон: 0-40 %) мономерного пролактина соосаждается с помощью ПЭГ.¹⁴ При подсчете результатов следует принять во внимание эффект разведения, который возникает в ходе обработки образца с помощью ПЭГ и соосаждения мономерного пролактина.

После проведения осаждения с помощью ПЭГ каждая лаборатория должна исследовать применимость ожидаемых значений к популяции своего региона, и, при необходимости, установить собственный диапазон референсных значений.

Список литературы

- Fahie-Wilson MN, Soule SG. Macroprolactinaemia: contribution to hyperprolactinaemia in a district general hospital and evaluation of a screening test based on precipitation with polyethylene glycol. *Ann Clin Biochem* 1997;34:252-258.
- Fahie-Wilson MN, Brunsden P, Surrey J, et al. Macroprolactin and the Roche Elecsys Prolactin assay: characteristics of the reaction and detection by precipitation with polyethylene glycol. *Clin Chem* 2000;46:1993-1995.
- Ben Jonathan N, LaPensee CR, LaPensee EW. What Can We Learn from Rodents about Prolactin in Humans? *Endocr Rev* 2008;29(1):1-41.
- Ben Jonathan N, Hugo ER, Brandebourg TD, et al. Focus on prolactin as a metabolic hormone. *Trends Endocrinol Metab* 2006;17(3):110-116.
- Diakonova M. Recent Advances in Prolactin Research. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2015;846.
- Corona G, Wu FC, Lee DM, et al. Low prolactin is associated with sexual dysfunction and psychological or metabolic disturbances in middle-aged and elderly men: The European Male Aging Study (EMAS). *J Sex Med* 2014;11:240-253.
- Whyte MB, Pramodh S, Srikugan L, et al. Importance of cannulated prolactin test in the definition of hyperprolactinaemia. *Pituitary* 2015;18:319-325.
- Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(2):273-288.
- Bilibio JP, Souza CA, Rodini GP, et al. Serum prolactin and CA-125 levels as biomarkers of peritoneal endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 2014;78:45-52.
- Fahie-Wilson M, Smith TP. Determination of prolactin: The macroprolactin problem. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013;27:725-742.
- Roelfsema F, Pijl H, Keenan DM, et al. Prolactin secretion in healthy adults is determined by gender, age and body mass index. *PLoS ONE* 2012;7(2):e31305.
- Aitkenhead H, Heales SJ. Establishment of paediatric age-related reference intervals for serum prolactin to aid in the diagnosis of neurometabolic conditions affecting dopamine metabolism. *Ann Clin Biochem* 2013;50:156-158.
- Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.

Elecsys Prolactin II

cobas®

- 14 Sapin R, Gasser F, Grucker D. Free prolactin determinations in hyperprolactinemic men with suspicion of macroprolactinemia. Clin Chim Acta 2002;316:33-41.

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. dialog. 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.

© 2020, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305, Мангейм
www.Roche.com



Elecsys Prolactin II

cobas®

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

Противопоказания

Не применимо. Изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Побочные действия

Не применимо, т.к. медицинское изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Чувствительность

Аналитическая чувствительность не более 1.00 мкМЕ/мл (0.047 нг/мл).

Линейность

Допустимое отклонение от линейности в диапазоне концентраций от 50 мкМЕ/мл до 10000 мкМЕ/мл в пределах 80 – 120%.

Воспроизводимость

Максимально допустимый коэффициент вариации не более 6 %.

Тест на открытие

Соответствие измеренной концентрации аналита в пробе, полученной путем смешивания равных объемов калибратора с низким уровнем концентрации и калибратора с высоким уровнем концентрации, составляет 90 – 110%.

Интерсепт

Интерсепт	Диапазон концентраций мкМЕ/мл
20 %	900-2900
50%	3800-5900
80%	6800 -9000

pH

R1	6,5-7,5
R2	6,5-7,5
M	7,4 ± 0,05

Плотность

R1	1,022 г/см³ ± 10%
R2	1,022 г/см³ ± 10%
M	1,01 г/см³ ± 5%

Срок годности

Реагенты в кассете* следует хранить при 2-8 °С. Срок хранения не вскрытой кассеты – до конца срока годности, максимально 19 месяцев с даты изготовления. Дату изготовления см. на упаковке. Не замораживать! В не вскрытом виде при 2-8 °С до истечения указанного срока годности, после вскрытия при 2-8 °С стабильны 12 недель, на борту анализатора стабильны 8 недель

Комплект поставки

Реагенты в кассете для количественного определения пролактина иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Elecsys Prolactin II), в вариантах исполнения:

1. Реагенты в кассете для количественного определения пролактина иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Elecsys Prolactin II Elecsys and cobas e analyzers/PRL II), 100 тестов

Упаковка

Реагенты 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 – М реагент, объем реагента 6,5 мл флакон с серой крышкой – R1 реагент, объем реагента 10 мл, флакон с черной крышкой - R2 реагент, объем реагента 10 мл.

Параметры кассеты

Материал: полипропилен

Вес: 126 г ±10%

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

Размеры (длина/ширина/высота): 84 мм ±10%/ 37 мм ±10%/ 105 мм ±10% Толщина стенки: 0,5 мм + 10%.

Тип размещения на приборе: крепится в специальных пазах на анализаторе

Метод забора реагента из кассеты: аспирация

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): 98 мм ±10%/ 46 мм ±10%/ 115 мм ±10%.

Маркировка

В соответствии с ДИРЕКТИВАМИ ЕС Roche Diagnostics использует следующие символы и знаки:

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

Маркировка кассеты с реагентами

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

Маркировка картонной упаковки

1. Наименование
2. Номер по каталогу
3. Состав
4. Содержит достаточно для проведения 100 испытаний
5. Название и адрес производителя
6. Страна происхождения
7. Предупреждение только для использования *in vitro*

Elecsys Prolactin II

cobas®

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

8. CE-маркировка
9. Температурные ограничения
10. Предупреждение: см. инструкцию по применению, ссылка на электронную инструкцию на русском языке
11. Номер лота
12. Срок годности
13. Дата производства
14. Условное обозначение способа хранения: какая из сторон должна быть сверху
15. QR – код
16. Условное обозначение: Глобальный номер предмета торговли (GTIN)
17. Логотип изготовителя

Макет маркировки на русском языке

Реагенты в кассете для количественного определения пролактина иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Elecsys Prolactin II), в вариантах исполнения:

1. Реагенты в кассете для количественного определения пролактина иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Elecsys Prolactin II Elecsys and cobas e analyzers/PRL II), 100 тестов.

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, 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 03203093190

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 пролактина иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Elecsys Prolactin II Elecsys and cobas e analyzers/PRL II), 100 тестов, с истекшим сроком годности, а также отходы, использованных реагентов, должны утилизироваться в соответствии с местными государственными и / или больничными нормативными требованиями.

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

Утилизация отходов упаковки.

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

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

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

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

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

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

Не утилизировать совместно с бытовыми отходами.

Гарантийные обязательства

Производитель (компания «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ")) гарантирует, что Реагенты в кассете для количественного определения пролактина иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Elecsys Prolactin II Elecsys and cobas e analyzers/PRL II), 100 тестов, соответствуют спецификациям, заявленным на этикетке. Производитель несет ответственность за работу

Elecsys Prolactin II

cobas®

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

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

Diagnostica GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany.

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:

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

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

Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа "Кобас 6000" (Cobas 6000) в различных конфигурациях, с принадлежностями, производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № РЗН 2015/3050 (состоит из модулей cobas c501 и cobas e601) (далее по тексту Платформа модульная cobas 6000, cobas 6000, e601).

Используется совместно с "Набор калибраторов для количественного определения пролактина иммунохемилуминесцентным методом в сыворотке и плазме крови для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Prolactin II CalSet Elecsys and cobas e analyzers)", производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, Roche

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: 13 сентября 2021 г.]

[Подпись]

Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)

Нотариус в г. Маннхайм

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

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

Тел. +49621860862-0 * Факс +49 621 860 862-89 * KANZLEI@NOTARIAT-Q7.DE * WWW.NOTARIAT-Q7.DE

Elecsys Prolactin II

Текст на русском языке Инструкции по применению на медицинское изделие: **Реагенты в кассете для количественного определения пролактина иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Elecsys Prolactin II), в вариантах исполнения:**

1. Реагенты в кассете для количественного определения пролактина иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Elecsys Prolactin II Elecsys and cobas e analyzers/ PRL II), 100 тестов производства «Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH), Сандхофер Штрассе 116, 68305 Маннхайм, Германия (Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany)

РАЗРАБОТЧИК

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

Утверждено

«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Дата: 10 сентября 2021 года

От имени

[подпись]

Д-р Манфред Бём

(Dr. Manfred Böhm)

Менеджер отдела глобального нормативно-правового регулирования

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

Сандхофер Штрассе 116

68305 Маннхайм

(Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim)]

2021

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

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

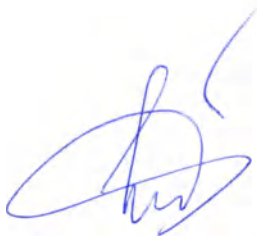
Председатель наблюдательного совета: д-р Томас Шинекер (Dr. Thomas Schinecker)

Список литературы

- 1 Фахи-Вилсон М.Н., Соул С.Д. (Fahie-Wilson MN, Soule SG). "Макропролактинемия: вклад в гиперпролактинемия в районной общей больнице и оценку скринингового теста на основе осаждения полиэтиленгликолем". Журнал "Анналы клинической биохимии" 1997;34:252-258.
- 2 Фахи-Вилсон М.Н., Брунсден П., Суррей Д. (Fahie-Wilson MN, Brunsden P, Surrey J) и др. "Макропролактин и анализ пролактина Рош Elecsys Prolactin: характеристики реакции и обнаружение путем осаждения полиэтиленгликолем". Журнал "Клиническая химия" 2000;46:1993-1995.
- 3 Бен Джонатан Н., ЛаПенси К.Р., ЛаПенси Е.В. (Ben Jonathan N, LaPensee CR, LaPensee EW). "Что мы можем узнать у грызунов о пролактине у людей?" Журнал "Обзорение эндокринологии" 2008;29(1):1-41.
- 4 Бен Джонатан Н., Хьюго Е.Р., Брандбург Т.Д. (Ben Jonathan N, Hugo ER, Brandebourg TD) и др. "Фокус на пролактин как метаболический гормон". Журнал "Тенденции в эндокринологии и метаболизме" 2006;17(3):110-116.
- 5 Дьяконова М. (Diakonova M). "Последние достижения в исследованиях пролактина". Журнал "Достижения в области экспериментальной медицины и биологии" 2015;846.
- 6 Корона Д., Ву Ф.К., Ли Д.М. (Corona G, Wu FC, Lee DM) и др. "Низкий пролактин связан с сексуальной дисфункцией и психологическими или метаболическими нарушениями у мужчин среднего и пожилого возраста". "Европейское исследование мужского старения" (EMAS) "Журнал сексопатологии" 2014;11:240-253.
- 7 Вайти М.Б., Преймод С., Срикуган Л. (Whyte MB, Pramodh S, Srikugan L) и др. "Важность канюлированного теста на пролактин в определении гиперпролактинемии". Журнал "Гипофиз" 2015;18:319-325.
- 8 Мелмед С., Касануева Ф.Ф., Хоффман А.Р. (Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR) и др. "Диагностика и лечение гиперпролактинемии: Руководство по клинической практике эндокринного общества". "Журнал клинической эндокринологии и метаболизма" 2011;96(2):273-288.
- 9 Билибио Д.П., Соуза К.А., Родини Д.П. (Bilibio JP, Souza CA, Rodini GP) и др. "Уровни пролактина и СА-125 в сыворотке крови как биомаркеры перитонияльного эндометриоза". Журнал "Гинекологическое и акушерское исследование" 2014;78:45-52.
- 10 Фейхи-Вилсон М., Смит Т.П. (Fahie-Wilson M, Smith TP). "Определение пролактина: Проблема макропролактина". Журнал "Лучшие практики и исследования: клиническая эндокринология и метаболизм" 2013;27:725-742.
- 11 Роелфсема Ф., Пиджи Х., Кинэн Д.М. (Roelfsema F, Pijl H, Keenan DM) и др. "Секреция пролактина у взрослых людей определяется полом, возрастом и индексом массы тела". Журнал "Общественная научная библиотека" (PLoS One) 2012;7(2):e31305.
- 12 Эйкенхед Х., Хиелс С.Д. (Aitkenhead H, Heales SJ). "Установление педиатрических возрастных референсных интервалов для пролактина в сыворотке для помощи в диагностике нейрометаболических состояний, влияющих на метаболизм дофамина". Журнал "Анналы клинической биохимии" 2013;50:156-158.
- 13 Баблок В., Пассинг Х., Бендер Р. (Bablok W, Passing H, Bender R) и др. "Общий регрессионный метод для преобразования метода. Применение методов линейной регрессии для исследований сравнения методов, применяемых в клинической химии, Часть III". "Журнал клинической химии и клинической биохимии" Ноябрь 1988; 26(11):783-790.
- 14 Сапин Р., Гэссер Ф., Грукер Д. (Sapin R, Gasser F, Grucker D). "Свободные определения пролактина у людей с гиперпролактинемией с подозрением на макропролактинемия". Журнал "Протоколы клинической химии" 2002;316:33-41.

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

Перевод выполнила переводчик
Касумова Флора Сейфаддиновна



Российская Федерация
Город Москва
Двенадцатого октября две тысячи двадцать первого года

Я, Дейнеко Людмила Валериевна, временно исполняющая обязанности нотариуса города Москвы Прокошенковой Елены Евгеньевны, свидетельствую подлинность подписи переводчика Касумовой Флоры Сейфаддиновны.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

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

49-1649

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



Л.В.Дейнеко

Прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 14 (четырнадцать) листов.

Л.В.Дейнеко





SEELER & DR.FELLMETH
NOTARE

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

Beglaubigte Ablichtung

Die Übereinstimmung nachstehender Fotokopie mit dem Original wird hiermit
beglaubigt.

Mannheim, den 13. SEP. 2021

Claudia Seeler
Notarin in Mannheim



ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ**(INSTRUCTION FOR USE)****НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ**

Реагенты в кассете для количественного определения пролактина иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Elecsys Prolactin II), в вариантах исполнения:

2. Реагенты в кассете для количественного определения пролактина иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Elecsys Prolactin II cobas e analyzers/PRL 2), 300 тестов

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

РАЗРАБОТЧИК:

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

Approved by

Roche Diagnostics GmbH

Date: 10 September 2021

i.V.



Dr. Manfred Böhm

Manager Global Regulatory Affairs

Stamp

Roche Diagnostics GmbH

Sandhofer Straße 116
68305 Mannheim

2021

REF



SYSTEM

07027737190

07027737500

300

Анализатор cobas e 402
Анализатор cobas e 801

Русский

Системная информация

Краткое название	ACN (номер теста)
PRL 2	10111

Назначение

Иммунотест для in vitro диагностики. Предназначен для количественного определения пролактина в сыворотке и плазме крови человека.

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

Теоретическое обоснование

Пролактин синтезируется в передней доле гипофиза, а его секреция имеет пульсирующий характер. Гормон состоит из 198 аминокислот и имеет молекулярную массу приблизительно 22-23 кДа. Пролактин в сыворотке крови присутствует в трех разных формах. Преобладает биологически и иммунологически активная мономерная («малая») форма, за которой следуют биологически неактивная димерная («большая») форма и тетрамерная («очень большая») форма с низкой биологической активностью.^{1,2} Органом-мишенью пролактина являются молочные железы: гормон способствует их развитию и дифференцировке ткани. Высокие концентрации пролактина оказывают ингибирующее действие на стероидогенез в яичниках, а также на выработку и секрецию гонадотропина в гипофизе. Во время беременности концентрация пролактина повышается под влиянием повышенной продукции эстрогенов и прогестерона. Стимулирующее действие пролактина на молочную железу обуславливает лактацию в послеродовом периоде. Пролактин также влияет на метаболизм глюкозы и липидов и может способствовать развитию резистентности к инсулину.^{3,4,5}

Гиперпролактинемия (у мужчин и женщин) приводит к нарушениям фертильности.⁶ Определение уровня пролактина используется в диагностике гиперпролактинемии^{7,8} и перитонеального эндометриоза.⁹ В тесте Elecsys Prolactin II используются два моноклональных антитела, специфичных к пролактину человека.¹⁰

Оба антитела проявляют низкую реактивность с большинством форм макропролактина.

Принцип метода

«Сэндвич»-принцип. Общая продолжительность проведения анализа: 18 минут.

- 1-я инкубация: 6 мкл образца и биотинилированное моноклональное антитело, специфичное к пролактину, образуют первый комплекс.
- 2-я инкубация: После добавления специфичного к пролактину моноклонального антитела, меченного рутениевым комплексом^{a)}, и покрытых стрептавидином микрочастиц формируется сэндвич-комплекс, который связывается с твердой фазой в результате взаимодействия биотина и стрептавидина.
- Реакционная смесь аспирируется в измерительную ячейку, где микрочастицы оседают на поверхность электрода в результате магнитного взаимодействия. Затем с помощью ProCell II M удаляются несвязавшиеся вещества. Затем приложенное к электроду напряжение вызывает хемилюминесцентную эмиссию, которая измеряется фотомножителем.
- Результаты определяются с помощью 2-точечной калибровочной кривой, полученной для данного инструмента, и референсной калибровочной кривой, данные которой предоставляются через cobas link.

a) Трис(2,2'-бипиридил)рутений(II) комплекс (Ru(bpy)₃)²⁺

Реагенты — рабочие растворы

Кассета cobas e раск промаркирована как PRL 2.

M Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 1 флакон, 12.4 мл: Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 0.72 мг/мл; консервант.

R1 Анти-пролактин-Ат-биотин, 1 флакон, 21.0 мл: Биотинилированное моноклональное антитело к пролактину (мышинное) 0.7 мг/л; фосфатный буфер 50 ммоль/л, pH 7.0; консервант.

R2 Анти-пролактин-Ат-Ru(bpy)₃²⁺, 1 флакон, 21.0 мл: Моноклональное антитело к пролактину (мышинное), меченное рутениевым комплексом, 0.35 мг/л; фосфатный буфер 50 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.

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

2-метил-2Н-изотиазол-3-она гидрохлорид

EUN 208 Может вызывать аллергическую реакцию.

Маркировка о безопасности продукта соответствует руководству EU GHS.

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

Приготовление рабочего раствора

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

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

Хранение и стабильность

Хранить при 2-8 °C.

Не замораживать.

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

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

Сбор и подготовка материала для исследования

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

Сбор сыворотки должен производиться с использованием стандартных пробирок для образцов или с помощью пробирок с разделительным гелем.

Li-гепарин, K₂-ЭДТА и K₃-ЭДТА плазма.

Критерий: угловой коэффициент 0.9-1.1 + интерсепт в пределах $\leq \pm 10$ мМЕ/мл + коэффициент корреляции ≥ 0.95 .

Стабильность: 5 дней при 20-25 °C, 14 дней при 2-8 °C, 6 месяцев при -20 °C (± 5 °C). Допускается только однократное замораживание.

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

Elecsys Prolactin II

cobas®

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, инактивированные посредством тепловой обработки.

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

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

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

Состав набора

См. раздел "Реагенты – рабочие растворы".

Необходимые материалы (не входят в набор)

- REF 03277356190, Prolactin II CalSet, для 4 x 1.0 мл
- REF 11731416190, PreciControl Universal, для 4 x 3.0 мл
- REF 07299001190, Diluent Universal, 45.2 мл разбавителя для образцов

Общее лабораторное оборудование

Анализатор **cobas e**

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

- REF 06908799190, ProCell II M, 2 x 2 л, субстрат-реагент
- REF 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 л, промывающий буфер
- REF 07485409001, Reservoir Cup, 8 контейнеров для ProCell II M и CleanCell M
- REF 06908853190, PreClean II M, 2 x 2 л, промывочный раствор
- REF 05694302001, Assay Tip/Assay Cup, комплект аналитических пробирок и одноразовых наконечников из 6 упаковок x 6 штативов x 105 наконечников и 105 пробирок, 3 мешка для отходов
- REF 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 контейнера с адаптерами для чистящего раствора ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, используемого для очистки путей циркуляции измерительного блока Liquid Flow Cleaning Detection Unit
- REF 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 контейнер с адаптером для чистящего раствора ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, используемого для очистки путей циркуляции блока предварительной промывки Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
- REF 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 мл, чистящий раствор

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.

Загрузите охлажденную (хранившуюся при 2-8 °C) кассету **cobas e** на борт Менеджера реагентов. Избегайте образования пены. Система автоматически регулирует температуру реагентов и открытие/закрытие кассеты **cobas e**.

Калибровка

Прослеживаемость: этот метод был стандартизирован относительно 3-го стандартного образца ВОЗ IRP 84/500.

Предварительно полученная референсная калибровочная кривая адаптируется для анализатора с помощью соответствующего набора калибраторов CalSet.

Частота калибровки: калибровка должна быть выполнена однократно для каждого лота реагента с использованием свежего реагента (т. е.

кассеты **cobas e** pack, которая находилась на борту анализатора не более 24 часов после регистрации).

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

Обновление калибровки рекомендовано в следующих случаях:

- каждые 12 недель при использовании одного и того же лота реагента
- каждые 28 дней при использовании одной и той же кассеты **cobas e** pack на анализаторе
- по мере необходимости: например, когда результаты контроля качества выходят за пределы установленного диапазона

Контроль качества

Для контроля качества используется контрольный материал PreciControl Universal.

Также можно использовать другие пригодные контрольные материалы.

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

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

При необходимости проведите повторный анализ соответствующих образцов.

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

Расчет

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

$$\begin{aligned} \text{Коэффициенты пересчета:} \quad & \text{мкМЕ/мл (мМЕ/л)} \times 0.047 = \text{нг/мл} \\ & \text{нг/мл} \times 21.2 = \text{мкМЕ/мл (мМЕ/л)} \end{aligned}$$

Ограничения — интерференция

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

Эндогенные вещества

Вещество	Испытанная концентрация
Билирубин	≤ 513 мкмоль/л или ≤ 30 мг/дл
Гемоглобин	≤ 0.932 ммоль/л или ≤ 1500 мг/дл
Интралипид	≤ 1500 мг/дл
Биотин	≤ 164 нмоль/л или ≤ 40 нг/мл
Ревматоидные факторы	≤ 1100 МЕ/мл

Критерий: для концентраций 2-50 мкМЕ/мл отклонение составляет $\leq \pm 10$ мкМЕ/мл. Для концентраций > 50-100 мкМЕ/мл отклонение составляет ± 20 %. Для концентраций > 100 мкМЕ/мл отклонение составляет ± 15 %.

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

Не обнаружено эффекта высокой дозы (хук-эффект) при концентрациях пролактина до 270000 мкМЕ/мл (12690 нг/мл).

Действующие вещества фармацевтических препаратов

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

В редких случаях возможна интерференция из-за чрезвычайно высокого титра антител к аналит-специфичным антителам,

Elecsys Prolactin II

cobas®

стрептавидину или рутению. Подходящий дизайн теста позволяет свести к минимуму эти эффекты.

При определении уровня пролактина следует помнить, что измеренная концентрация зависит от того, когда был отобран образец крови, поскольку секреция пролактина имеет пульсирующий характер, а также подвержена воздействию циркадных ритмов.^{11,12}

Высвобождение пролактина ингибируется дофамином, леводопой и производными эрготамина.

В ряде публикаций сообщается о наличии макропролактина в сыворотке крови женщин с различными эндокринными заболеваниями или во время беременности. Кроме того, при использовании разных иммуноферментных тестов обнаружение макропролактина в сыворотке крови, доля которых по отношению к мономерному пролактину (22-23 кДа) варьируется. Это может привести к ошибочному диагнозу гиперпролактинемии в зависимости от используемого иммунотеста.¹⁰

В случае неправдоподобно высоких значений пролактина рекомендуется выполнить осаждение полиэтиленгликолем (ПЭГ) для оценки количества биологически активного мономерного пролактина.

Для получения дополнительной информации см. раздел «Предварительная обработка образцов путем осаждения полиэтиленгликолем (ПЭГ)».

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

2-10000 мкМЕ/мл или 0.094-470 нг/мл (определяется по значению нижнего предела обнаружения и максимальному значению мастер-калибровки). Значения ниже нижнего предела обнаружения отображаются как < 2 мкМЕ/мл или < 0.094 нг/мл. Значения выше диапазона измерений отображаются как > 10000 мкМЕ/мл или > 470 нг/мл (или до 100000 мкМЕ/мл или 4700 нг/мл для образцов с 10-кратным разведением).

Нижние пределы измерений

Предел измерения холостой пробы, предел обнаружения и предел количественного определения

Предел измерения холостой пробы = 1 мкМЕ/мл (0.047 нг/мл)

Предел обнаружения = 2 мкМЕ/мл (0.094 нг/мл)

Предел количественного определения = 20 мкМЕ/мл (0.940 нг/мл)

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

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

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

Предел количественного определения представляет собой наименьшую концентрацию аналита, которую можно воспроизводимо измерить с коэффициентом вариации (CV) внутрилабораторной прецизионности ≤ 20 %.

Разведение

Образцы с концентрациями пролактина выше диапазона измерений можно развести дилюентом Diluent Universal. Рекомендованное соотношение для разведения 1:10 (разведение осуществляется либо автоматически анализаторами, либо вручную). Концентрация разведенного образца должна составлять ≥ 50 мкМЕ/мл или ≥ 2.40 нг/мл.

После ручного разведения необходимо умножить полученный результат на коэффициент разведения.

После разведения анализаторами программное обеспечение автоматически учитывает коэффициент разведения в процессе вычисления концентрации образца.

Ожидаемые значения

Было проведено исследование с использованием теста Elecsys Prolactin II и образцов, отобранных у 300 клинически здоровых доноров крови. Были получены следующие результаты:

		Процентили			
		50-й	2.5-97.5-й	50-й	2.5-97.5-й
	N	мкМЕ/мл		нг/мл	
Мужчины	102	155	86-324	7.30	4.04-15.2
Женщины (небеременные)	198	225	102-496	10.6	4.79-23.3

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

Кроме того, следует помнить, что измеренная концентрация зависит от того, когда был отобран образец крови, поскольку секреция пролактина имеет пульсирующий характер, а также подвержена воздействию циркадных ритмов.^{11,12}

Технические характеристики

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

Воспроизводимость (прецизионность)

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

Анализаторы cobas e 402 и cobas e 801							
Образец	Среднее значение		Повторяемость			Внутрилабораторная прецизионность	
			Станд. откл. (SD)		Коеф. вариации (CV)	Станд. откл. (SD)	Коеф. вариации (CV)
	мкМЕ/мл	нг/мл	мкМЕ/мл	нг/мл	%	мкМЕ/мл	нг/мл
HS ^{b)} 1	10.5	0.494	0.269	0.013	2.6	0.313	0.015
HS 2	73.6	3.46	2.26	0.106	3.1	2.81	0.132
HS 3	598	28.1	10.6	0.498	1.8	15.9	0.747
HS 4	2017	94.8	47.4	2.23	2.4	58.6	2.75
HS 5	5612	264	115	5.41	2.1	162	7.61
HS 6	8343	392	178	8.37	2.1	295	13.9
PC ^{c)}	253	11.9	5.13	0.241	2.0	6.62	0.311
Univer-sal1							
PC Univer-sal2	874	41.1	17.5	0.823	2.0	38.0	1.79

b) HS = сыворотка крови человека

c) PC = PreciControl

Сравнение методов

а) При сравнении теста Elecsys Prolactin II, [REF] 07027737190 (анализатор cobas e 801; y), с тестом Elecsys Prolactin II, [REF] 03203093190 (анализатор cobas e 601; x), были получены следующие корреляции (мкМЕ/мл):

Elecsys Prolactin II

cobas®

Количество исследованных образцов: 132

Регрессия Пассинга — Баблока¹³ Линейная регрессия

$$y = 1.02x - 0.238$$

$$y = 1.01x + 8.64$$

$$r = 0.985$$

$$r = 0.999$$

Концентрации в образцах составляли от 2.63 до 9693 мКМЕ/мл.

b) При сравнении теста Elecsys Prolactin II, [REF] 07027737190 (анализатор cobas e 402; y), с тестом Elecsys Prolactin II, [REF] 07027737190 (анализатор cobas e 801; x), были получены следующие корреляции (мКМЕ/мл):

Количество исследованных образцов: 207

Регрессия Пассинга — Баблока¹³ Линейная регрессия

$$y = 0.973x - 0.409$$

$$y = 0.968x + 2.14$$

$$r = 0.990$$

$$r = 1.00$$

Концентрации в образцах составляли от 4.13 до 9857 мКМЕ/мл.

Аналитическая специфичность

Используемые моноклональные антитела обладают высокой специфичностью к пролактину. Перекрестные реакции с СТГ, ХГЧ, плацентарным лактогеном, ТТГ, ФСГ и ЛГ не наблюдались.

Предварительная обработка образца методом полиэтиленгликолевого (ПЭГ) осаждения

Принцип метода

Макропролактин и олигомеры можно выделить в осадок при использовании 25 % водного ПЭГ раствора (соотношение 1+1). После центрифугирования надосадочная жидкость, содержащая мономерный пролактин, используется в тесте Elecsys Prolactin II так же, как и нативный образец. Необходимо учитывать эффект разведения, имеющий место во время предварительной обработки образца, и копреципитацию мономерного пролактина.

Реагенты (не предоставляемые)

- Полиэтиленгликоль 6000 (например, предоставляемый компанией Serva, Кат. № 33137)
- Sigma PEG 6000 (например доступно от Sigma-Aldrich CAS 25322-68-3)
- Дистиллированная или деионизированная вода

Меры предосторожности и предупреждения

См. инструкции к полиэтиленгликолю 6000, предоставляемые производителем.

Работа с реагентами

Чтобы приготовить 25 % раствор ПЭГ, растворите 25 г полиэтиленгликоля 6000 в приблизительно 60 мл дистиллированной или деионизированной воды при 18-25 °C (магнитная мешалка, 15 минут) и заполните флакон до отметки 100 мл.

Хранение и стабильность

Хранить неразведенное вещество в соответствии с инструкциями производителя.

Хранить 25 % раствор ПЭГ при 20-25 °C.

Стабильность раствора: 7 дней.

Необходимые (но не предоставляемые) материалы

- Магнитная мешалка
- Вращающийся шейкер (вортекс)
- Центрифуга (от 1500 г до 10000 г)

Анализ

Предварительная обработка образцов (18-25 °C):

- Перемешайте соответствующий объем образца (не меньше 180 мкл) с раствором ПЭГ в соотношении 1+1
- Хорошо перемешайте примерно 10 секунд во вращающемся шейкере (вортексе)
- Отцентрифугируйте на протяжении 5 минут при скорости вращения от 1500 г до 10000 г (в пределах 1-30 минут)

Проанализируйте надосадочную жидкость таким же образом, как и нативные образцы.

Расчет

Приблизительно 14 % (диапазон: 0-40 %) мономерного пролактина осаждается ПЭГ.¹⁴ При расчете результатов необходимо учитывать эффект разведения, имеющий место во время обработки ПЭГ, и копреципитацию мономерного пролактина.

После осаждения ПЭГ каждая лаборатория должна исследовать применимость ожидаемых значений к популяции своего региона и при необходимости определить собственный диапазон референсных значений.

Список литературы

- 1 Fahie-Wilson MN, Soule SG. Macroprolactinaemia: contribution to hyperprolactinaemia in a district general hospital and evaluation of a screening test based on precipitation with polyethylene glycol. *Ann Clin Biochem* 1997;34:252-258.
- 2 Fahie-Wilson MN, Brunsden P, Surrey J, et al. Macroprolactin and the Roche Elecsys Prolactin assay: characteristics of the reaction and detection by precipitation with polyethylene glycol. *Clin Chem* 2000;46:1993-1995.
- 3 Ben Jonathan N, LaPensee CR, LaPensee EW. What Can We Learn from Rodents about Prolactin in Humans? *Endocr Rev* 2008;29(1):1-41.
- 4 Ben Jonathan N, Hugo ER, Brandebourg TD, et al. Focus on prolactin as a metabolic hormone. *Trends Endocrinol Metab* 2006;17(3):110-116.
- 5 Diakonova M. Recent Advances in Prolactin Research. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2015;846.
- 6 Corona G, Wu FC, Lee DM, et al. Low prolactin is associated with sexual dysfunction and psychological or metabolic disturbances in middle-aged and elderly men: The European Male Aging Study (EMAS). *J Sex Med* 2014;11:240-253.
- 7 Whyte MB, Pramodh S, Srikanth L, et al. Importance of cannulated prolactin test in the definition of hyperprolactinaemia. *Pituitary* 2015;18:319-325.
- 8 Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(2):273-288.
- 9 Bilibio JP, Souza CA, Rodini GP, et al. Serum prolactin and CA-125 levels as biomarkers of peritoneal endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 2014;78:45-52.
- 10 Fahie-Wilson M, Smith TP. Determination of prolactin: The macroprolactin problem. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013;27:725-742.
- 11 Roelfsema F, Pijl H, Keenan DM, et al. Prolactin secretion in healthy adults is determined by gender, age and body mass index. *PLoS ONE* 2012;7(2):e31305.
- 12 Aitkenhead H, Heales SJ. Establishment of paediatric age-related reference intervals for serum prolactin to aid in the diagnosis of neurometabolic conditions affecting dopamine metabolism. *Ann Clin Biochem* 2013;50:156-158.
- 13 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.
- 14 Sapin R, Gasser F, Grucker D. Free prolactin determinations in hyperprolactinemic men with suspicion of macroprolactinemia. *Clin Chim Acta* 2002;316:33-41.

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.

Elecsys Prolactin II

cobas®**Символы**

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

CONTENT	Состав набора
SYSTEM	Анализаторы/Приборы, 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.

© 2020, Roche Diagnostics



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



Elecsys Prolactin II

cobas®

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

Противопоказания

Не применимо. Изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Побочные действия

Не применимо, т.к. медицинское изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Чувствительность

Аналитическая чувствительность не более 2 мКМЕ/мл (0,094 нг/мл).

Линейность

Допустимое отклонение от линейности в диапазоне концентраций от 50 мКМЕ/мл до 10000 мКМЕ/мл в пределах 80 – 120%.

Воспроизводимость

Максимально допустимый коэффициент вариации не более 6 %.

Тест на открытие

Соответствие измеренной концентрации аналита в пробе, полученной путем смешивания равных объемов калибратора с низким уровнем концентрации и калибратора с высоким уровнем концентрации, составляет 90 – 110%.

Интерсепт

Интерсепт	Диапазон концентраций мКМЕ/мл
20 %	900-2900
50%	3800-5900
80%	6800 -9000

pH

R1	6,5-7,5
R2	6,5-7,5
M	7,4 ± 0,05

Плотность

R1	1,022 г/см³ ± 10%
R2	1,022 г/см³ ± 10%
M	1,01 г/см³ ± 5%

Срок годности

Реагенты в кассете* следует хранить при 2-8 °С. Срок хранения невскрытой кассеты – до конца срока годности, максимально 19 месяцев с даты изготовления. Дату изготовления см. на упаковке. Не замораживать! В невскрытом виде при 2-8 °С до истечения указанного срока годности, на борту анализатора стабильны 16 недель

Комплект поставки

Реагенты в кассете для количественного определения пролактина иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Elecsys Prolactin II), в вариантах исполнения:

2. Реагенты в кассете для количественного определения пролактина иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Elecsys Prolactin II cobas e analyzers/PRL 2), 300 тестов

Упаковка

Реагенты готовы к применению, поставляются в кассете и не должны разделяться. Одна кассета рассчитана на 300 тестов. Кассета разделена на три отделения (флакона): флакон с прозрачной крышкой – M, объем реагента во флаконе 12,4 мл,

флакон с черной крышкой – R1, объем реагента во флаконе 21,0 мл, флакон с черной крышкой - R2, объем реагента во флаконе 21,0 мл.

Параметры кассеты

Материал: полипропилен

Вес: 135 г ± 10%

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

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

Толщина стенки: 0,75 мм ± 10%

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)): 98 мм ± 10%/ 35 мм ± 10%/ 115 мм ± 10%.

Маркировка

В соответствии с ДИРЕКТИВАМИ ЕС Roche Diagnostics использует следующие символы и знаки:

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

Маркировка кассеты с реагентами

1. Наименование
2. Номер по каталогу
3. Состав
4. Номер лота
5. Срок годности
6. Содержит достаточно для проведения 300 испытаний
7. Температурные ограничения
8. Предупреждение только для использования *in vitro*
9. QR-код
10. Штрих-код
11. Логотип изготовителя

Маркировка картонной упаковки

1. Наименование
2. Номер по каталогу
3. Состав
4. Содержит достаточно для проведения 300 испытаний
5. Название и адрес производителя
6. Страна происхождения

Elecsys Prolactin II

cobas®

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

7. Предупреждение только для использования in vitro
8. CE-маркировка
9. Температурные ограничения
10. Предупреждение: см. инструкцию по применению, ссылка на электронную инструкцию на русском языке
11. Номер лота
12. Срок годности
13. Дата производства
14. Условное обозначение способа хранения: какая из сторон должна быть сверху
15. QR – код
16. Условное обозначение: Глобальный номер предмета торговли (GTIN)
17. Логотип изготовителя

Макет маркировки на русском языке

Реагенты в кассете для количественного определения пролактина иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Elecsys Prolactin II), в вариантах исполнения:

2. Реагенты в кассете для количественного определения пролактина иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Elecsys Prolactin II cobas e analyzers/PRL 2), 300 тестов.

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, 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 07027737190

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 пролактина иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Elecsys Prolactin II cobas e analyzers/PRL 2), 300 тестов, с истекшим сроком годности, а также отходы, использованных реагентов, должны утилизироваться в соответствии с местными государственными и / или больничными нормативными требованиями.

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

Утилизация отходов упаковки.

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

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

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

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

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

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

Не утилизировать совместно с бытовыми отходами.

Гарантийные обязательства

Производитель (компания «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ")) гарантирует, что Реагенты в кассете для количественного определения пролактина иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Elecsys Prolactin II cobas e analyzers/PRL 2), 300 тестов, соответствуют спецификациям, заявленным на этикетке. Производитель несет ответственность за работу изделий только в случае их правильного использования в

Elecsys Prolactin II

cobas®

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

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:**

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

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

Используется совместно с "Набор калибраторов для количественного определения пролактина иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Prolactin II CalSet Elecsys and cobas e analyzers)", производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 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: 13 сентября 2021 г.]

[Подпись]

Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)

Нотариус в г. Маннхайм

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

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

Elecsys Prolactin II

Текст на русском языке Инструкции по применению на медицинское изделие: Реагенты в кассете для количественного определения пролактина иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Elecsys Prolactin II), в вариантах исполнения:

2. Реагенты в кассете для количественного определения пролактина иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Elecsys Prolactin II Elecsys and cobas e analyzers/ PRL 2), 300 тестов производства «Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH), Сандхофер Штрассе 116, 68305 Маннхайм, Германия (Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany)

РАЗРАБОТЧИК

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

Утверждено

«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Дата: 10 сентября 2021 года

От имени

[подпись]

Д-р Манфред Бём

(Dr. Manfred Böhm)

Менеджер отдела глобального нормативно-правового регулирования

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

Сандхофер Штрассе 116

68305 Маннхайм

(Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim)]

2021

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

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

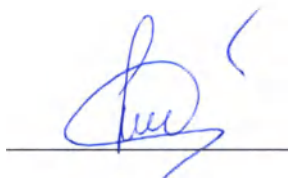
Председатель наблюдательного совета: д-р Томас Шинекер (Dr. Thomas Schinecker)

Список литературы

- 1 Фахи-Вилсон М.Н., Соул С.Д. (Fahie-Wilson MN, Soule SG). "Макропролактинемия: вклад в гиперпролактинемию в районной общей больнице и оценку скринингового теста на основе осаждения полиэтиленгликолем". Журнал "Анналы клинической биохимии" 1997;34:252-258.
- 2 Фахи-Вилсон М.Н., Брунсден П., Суррей Д. (Fahie-Wilson MN, Brunsden P, Surrey J) и др. "Макропролактин и анализ пролактина Рош Elecsys Prolactin: характеристики реакции и обнаружение путем осаждения полиэтиленгликолем". Журнал "Клиническая химия" 2000;46:1993-1995.
- 3 Бен Джонатан Н., ЛаПенси К.Р., ЛаПенси Е.В. (Ben Jonathan N, LaPensee CR, LaPensee EW). "Что мы можем узнать у грызунов о пролактине у людей?" Журнал "Обзорение эндокринологии" 2008;29(1):1-41.
- 4 Бен Джонатан Н., Хьюго Е.Р., Брандбург Т.Д. (Ben Jonathan N, Hugo ER, Brandebourg TD) и др. "Фокус на пролактин как метаболический гормон". Журнал "Тенденции в эндокринологии и метаболизме" 2006;17(3):110-116.
- 5 Дьяконова М. (Diakonova M). "Последние достижения в исследованиях пролактина". Журнал "Достижения в области экспериментальной медицины и биологии" 2015;846.
- 6 Корона Д., Ву Ф.К., Ли Д.М. (Corona G, Wu FC, Lee DM) и др. "Низкий пролактин связан с сексуальной дисфункцией и психологическими или метаболическими нарушениями у мужчин среднего и пожилого возраста". "Европейское исследование мужского старения" (EMAS) "Журнал сексопатологии" 2014;11:240-253.
- 7 Вайти М.Б., Преймод С., Срикуган Л. (Whyte MB, Pramodh S, Srikugan L) и др. "Важность канюлированного теста на пролактин в определении гиперпролактинемии". Журнал "Гипофиз" 2015;18:319-325.
- 8 Мелмед С., Касануева Ф.Ф., Хоффман А.Р. (Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR) и др. "Диагностика и лечение гиперпролактинемии: Руководство по клинической практике эндокринного общества". "Журнал клинической эндокринологии и метаболизма" 2011;96(2):273-288.
- 9 Билибио Д.П., Соуза К.А., Родини Д.П. (Bilibio JP, Souza CA, Rodini GP) и др. "Уровни пролактина и СА-125 в сыворотке крови как биомаркеры перитонияльного эндометриоза". Журнал "Гинекологическое и акушерское исследование" 2014;78:45-52.
- 10 Фейхи-Вилсон М., Смит Т.П. (Fahie-Wilson M, Smith TP). "Определение пролактина: Проблема макропролактина". Журнал "Лучшие практики и исследования: клиническая эндокринология и метаболизм" 2013;27:725-742.
- 11 Роелфсема Ф., Пиджи Х., Кинэн Д.М. (Roelfsema F, Piji H, Keenan DM) и др. "Секреция пролактина у взрослых людей определяется полом, возрастом и индексом массы тела". Журнал "Общественная научная библиотека" (PLoS One) 2012;7(2):e31305.
- 12 Эйкенхед Х., Хиелс С.Д. (Aitkenhead H, Heales SJ). "Установление педиатрических возрастных референсных интервалов для пролактина в сыворотке для помощи в диагностике нейрометаболических состояний, влияющих на метаболизм дофамина". Журнал "Анналы клинической биохимии" 2013;50:156-158.
- 13 Баблок В., Пассинг Х., Бендер Р. (Bablok W, Passing H, Bender R) и др. "Общий регрессионный метод для преобразования метода. Применение методов линейной регрессии для исследований сравнения методов, применяемых в клинической химии, Часть III". "Журнал клинической химии и клинической биохимии" Ноябрь 1988; 26(11):783-790.
- 14 Сапин Р., Гэссер Ф., Грукер Д. (Sapin R, Gasser F, Grucker D). "Свободные определения пролактина у людей с гиперпролактинемией с подозрением на макропролактинемию". Журнал "Протоколы клинической химии" 2002;316:33-41.

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

Перевод выполнила переводчик
Касумова Флора Сейфаддиновна



Российская Федерация
Город Москва
Двенадцатого октября две тысячи двадцать первого года

Я, Дейнеко Людмила Валериевна, временно исполняющая обязанности нотариуса города Москвы Прокошенковой Елены Евгеньевны, свидетельствую подлинность подписи переводчика Касумовой Флоры Сейфаддиновны.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

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

49 - 1652

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



Л.В.Дейнеко

Прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 14 (четырнадцать) листов.



Л.В.Дейнеко

