



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 12. NOV. 2021

Claudia Seeler
Notarin in Mannheim



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

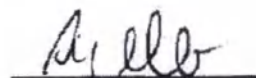
Реагенты в кассете для количественного определения общего тау-белка в спинномозговой жидкости (СМЖ) человека иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys Total-Tau CSF cobas e analyzers/tTau), вариант исполнения 100 тестов
производства Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany

РАЗРАБОТЧИК:

**Roche Diagnostics GmbH, "Рош Диагностикас ГмбХ", Германия.
Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany**

Approved by**Roche Diagnostics GmbH**

**Date: 11 November 2021
i.V.**



**Andrea Weber
Manager Global Regulatory Affairs**

Stamp Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Straße 116
D-68305 Mannheim

2021

REF			SYSTEM
08846685190	08846685500	100	cobas e 402 cobas e 801

Русский

Системная информация

Краткое название	ACN (номер теста)
Тай	10131

Пожалуйста, обратите внимание

Уровень общего тау-белка (Тай) в исследуемом образце, определенный с помощью тестов разных производителей, может варьироваться в зависимости от различий в методах тестирования и реагентах. Значения, определенные с помощью различных методов тестирования и на разных платформах cobas e, не являются взаимозаменяемыми.

Обратите внимание, что из-за адгезионных свойств белка β -амилоида (1-42) пороговое значение для соотношения $\text{Тай}/\text{Абета42}$ (рассчитано на основе результатов тестов Elecsys Total-Tau CSF и Elecsys β -Amyloid (1-42) CSF II), приведенное в настоящем документе, действительно только в том случае, если строго соблюдается необходимая процедура преаналитической обработки (описанная в разделе «Сбор и подготовка образцов» инструкцией к тесту Elecsys β -Amyloid (1-42) CSF II).

Все технические характеристики были получены с использованием замороженного материала спинномозговой жидкости (СМЖ). Положительный результат определения Тай в СМЖ не позволяет установить диагноз болезни Альцгеймера (БА) и всегда должен интерпретироваться в сочетании с клиническими данными.

Назначение

Тест Elecsys Total-Tau CSF представляет собой иммунотест для *in vitro* диагностики. Предназначен для количественного определения общего тау-белка в СМЖ человека.

1. Тест Elecsys Total-Tau CSF предназначен для использования по отдельности или в сочетании с тестом Elecsys β -Amyloid (1-42) CSF II в виде соотношения у взрослых пациентов с умеренными когнитивными нарушениями (МЦИ) в качестве вспомогательного средства для выявления пациентов с более низким или более высоким риском снижения когнитивных функций, обусловленным изменением клинического показателя в течение 2-летнего периода.
2. Тест Elecsys Total-Tau CSF предназначен для использования в сочетании с тестом Elecsys β -Amyloid (1-42) CSF II как соотношение у взрослых пациентов с когнитивными нарушениями, которые оцениваются на предмет БА и других причин когнитивных нарушений, при которых положительный и отрицательный результаты определения в СМЖ согласуются с положительным и отрицательным результатами позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), выполненной для обнаружения амилоидных бляшек, соответственно.

Ограничения к применению

- Тест Elecsys Total-Tau CSF является дополнением к другим клиническим диагностическим оценкам.
- Положительный результат теста Elecsys Total-Tau CSF или/или положительный результат соотношения теста Elecsys Total-Tau CSF к Elecsys β -Amyloid (1-42) CSF II не позволяет установить диагноз БА или другого когнитивного расстройства.
- Безопасность и эффективность теста Elecsys Total-Tau CSF не были установлены для мониторинга ответа на терапию.

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

Теоретическое обоснование

Тау-белок (тубулин-ассоциированный белок) является одним из двух отличительных признаков БА, помимо β -амилоида (1-42). Тау обнаруживается в виде 6 молекулярных изоформ в мозге человека. Эти изоформы кодируются одним геном на хромосоме 17 и генерируются путем альтернативного сплайсинга его про-мРНК. Тау из всех этих изоформ называется общим тау (Тай). Наиболее распространенной посттрансляционной модификацией тау-белков является фосфорилирование. Фосфорилирование изменяет форму молекулы тау и регулирует ее биологическую активность. Во время нейродегенерации патологическое фосфорилирование приводит к образованию внутриклеточных нейрофибриллярных клубков (НФТ), состоящих из тау-белка, подвергнутого гиперфосфорилированию, и сформированных агрегатов гиперфосфорилированных тау-белков, называемых фосфо-тау (pTau).^{1,2}

Тест Elecsys Total-Tau CSF предназначен для обнаружения 6 изоформ тау-белка мозга человека или фрагментов в СМЖ человека.

Клиническая значимость (Тай)

При БА многочисленные исследования показывают, что хотя уровни β -амилоида (1-42) в СМЖ снижаются примерно до половины уровня в контрольной группе, уровни Тай в СМЖ повышаются примерно в 2-3 раза у пациентов с БА легкой и средней степени тяжести по сравнению с контрольной группой того же возраста.^{3,4} Было показано, что Тай в СМЖ отражает интенсивность повреждения и дегенерации нейронов и аксонов. Высокий уровень Тай в СМЖ тесно связан с более быстрым прогрессированием от МЦИ до БА.⁵

Биомаркер Тай в СМЖ может быть полезен при выявлении вероятного прогрессирования МЦИ до БА⁶ и обладает наибольшей эффективностью при использовании в комбинации с β -амилоидом (1-42) СМЖ. Кроме того, у пациентов с прионной болезнью с летальным исходом, болезнью Крейтцфельда-Якоба (БКЯ), у которых сочетание повышенных уровней Тай и повышенных соотношений Тай к pTau имеет очень высокую специфичность для дифференциальной диагностики БКЯ, были обнаружены значительно повышенные уровни Тай в СМЖ.⁷

Использование биомаркеров БА было включено в новые единые диагностические показатели исследования БА, МЦИ и доклинической БА, предложенные Национальным институтом старения (NIA) и Ассоциацией болезни Альцгеймера. Эти новые критерии учитывают, что деменция при БА является частью целого ряда клинических и биологических явлений.^{8,9} Новые критерии Международной рабочей группы 2 (IWG 2) рекомендуют использовать биомаркеры СМЖ или ПЭТ-визуализацию для оценки пациентов с БА.¹⁰ В Европе Комитет по лекарственным препаратам для медицинского применения (CEMP) опубликовал ряд положительных заключений об использовании биомаркеров для диагностики БА с целью расширения клинических исследований доклинической деменции и БА легкой и средней степени тяжести.^{11,12}

Принцип метода

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

- 1-я инкубация: 30 мин образца, два биотинилированных моноклональных антитела, специфичных к тау-белку (5.28.464 и 4.35.411), и специфичное к тау-белку моноклональное антитело (PC1C6), меченное рутиниевым 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 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 электролюминесцентную эмиссию, которая измеряется фотоумножителем.

- Результаты определяются с помощью 2-точечной калибровочной кривой, полученной для данного инструмента, и референсной калибровочной кривой, данные которой предоставляются через cobas link.

а) Три(2,2-бис(трифторметил)пропан-1-ил)фосфинат (Ru(btp)₃)

Реагенты — рабочие растворы

Кассета cobas e промаркирована как Ttau.

M Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 1 флакон, 6.1 мл:
Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 0.72 мг/мл;
консервант.

R1 Анти-тау-Ат-биотин, 1 флакон, 6.8 мл:
Биотинилированное моноклональное антитело к тау-белку
(мышинное) 1.25 мг/л; ТРИС[®] буфер > 14 ммоль/л, pH 7.2;
консервант.

R2 Анти-тау-Ат-Ru(btp)₃, 1 флакон, 6.8 мл:
Моноклональное антитело к тау-белку (мышинное), меченное
рутениевым комплексом, 2.0 мг/л; ТРИС-буфер > 14 ммоль/л,
pH 7.2; консервант.

б) Трифтороисопропиламмоний

Меры предосторожности и предупреждения

Для in vitro диагностики для медицинских работников. Соблюдайте стандартные меры предосторожности, требуемые при обращении со всеми лабораторными реагентами.

Отходы из инфекционных отделений или микробиологических лабораторий:

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

Вредное воздействие на окружающую среду:

Применяйте все соответствующие местные правила в отношении безопасной утилизации.

Паспорт безопасности предоставляется профессиональному пользователю по запросу.

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



Предупреждение

H317 Может вызывать аллергическую реакцию кожи.

Меры предосторожности:

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

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

P280 Носите защитные перчатки.

Ответные действия:

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

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

Меры предосторожности при утилизации:

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

Маркировка о безопасности продукта соответствует руководству EU GHS.

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

Следует избегать образования пены для любых типов реагентов и 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 микрокассеты во время автоматического перемешивания перед использованием.

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

Сбор и подготовка материала для исследования

Следует использовать только пробирки для образцов, изготовленные из полипропилена (ПП), и отобранные образцы СМДК. Не используйте пробирки из стекла, полистирола (ПС) или других материалов.

В случае если соотношение Ttau/Abeta42 предназначено для использования с предусмотренными пороговыми значениями, следуйте процедуре преаналитической обработки для сбора и измерения образцов СМДК, описанной в разделе «Сбор и подготовка образцов» инструкции теста Elecsys β-Amyloid (1-42) CSF II (REF 08821941190), в противном случае предусмотренное пороговое значение для соотношения Ttau/Abeta42 неприменимо.

Это ограничение неприменимо для использования Ttau в качестве единственного маркера.

Стабильность образцов спинномозговой жидкости: 14 дней при 2-8 °C, 5 дней при 20-25 °C.

Не используйте образцы СМДК с гемолизом, окрашенные в красный цвет.

Пробы, содержащие осадок, необходимо центрифугировать перед выполнением исследования.

Не использовать образцы, инактивированные посредством тепловой обработки.

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

Перед началом проведения исследования убедиться 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.

Если образцы не используются, храните их в закрытом виде.

Состав набора

См. раздел «Реагенты – рабочие растворы».

Необходимые материалы (не входят в набор)

- REF 07357010190, CalSet Total-Tau, для 4 x 1.0 мл
 - REF 07357028190, PreciControl Total-Tau, для 6 x 1.0 мл
 - REF 63.614.825, пробирка с двойным дном с низким связыванием 2.5 мл, Sarstedt (для сбора СМДК)
 - 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 отрегулирует температуру реагентов и открытие/закрытие кассеты **cobas e**.

Калибровка

Прослеживаемость: этот метод был стандартизирован относительно референсного метода. Значения калибратора основаны на взвешенном очищенном стандартном образце tTau, который прослеживается до эталонных калибраторов аминокислот NIST.

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

Частота калибровки: Калибровка должна выполняться один раз для каждого лота с использованием нового реагента (т.е. находящегося на борту не более 24 часов после регистрации кассеты **cobas e** на анализаторе).

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

Рекомендуется обновлять калибровку следующим образом:

- каждые 12 недель при использовании одного лота реагентов
- каждые 28 дней при использовании одной кассеты **cobas e** на анализаторе
- в соответствии с требованиями: например, когда результаты контроля качества выходят за установленные пределы

Контроль качества

Для контроля качества используется контрольный материал PreciControl Total-Tau.

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.

Особое внимание необходимо уделить тому, чтобы точность и прецизионность результатов тестирования находились в допустимых пределах. Помимо соответствия заданным целевым диапазонам PreciControl Total-Tau, необходимо убедиться, что систематическое смещение относительно заданного целевого значения находится в пределах $\pm 10\%$, коэффициент вариации (CV) внутрилабораторной прецизионности составляет $\leq 10\%$, а максимальная суммарная погрешность (TE) находится в пределах $\pm 26.5\%$ ($TE = \text{смещение} + 1.65 \cdot CV$). Для контроля качества рекомендуется использовать соответствующее программное обеспечение.

Для тех пользователей, которые не знакомы со специальной настройкой и применением КК, подробная информация приведена в брошюре «Руководство: внедрение правил статистического контроля качества» на английском языке, которая доступна на веб-сайте dialog.roche.com. В этой брошюре, помимо другой полезной информации, объясняется, например, как проверить, находится ли

максимальная суммарная погрешность в допустимом диапазоне на основе локальных результатов КК.

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 анализатора в каждом образце в пг/мл.

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

Соединение	Испытанная концентрация
Билирубин	≤ 0.51 мкмоль/л или ≤ 0.03 мг/дл
Гемоглобин	≤ 0.0031 ммоль/л или ≤ 5 мг/дл
Интралипид	≤ 10 мг/дл
Биотин	≤ 2456 нмоль/л или ≤ 600 нг/мл
Ревматоидный фактор	≤ 4 МЕ/мл
IgG	≤ 0.02 г/дл
IgA	≤ 0.002 г/дл
IgM	≤ 0.0005 г/дл
Альбумин	≤ 0.05 г/дл

Критерий: степень извлечения в пределах ± 25 пг/мл от исходного значения для образцов ≤ 250 пг/мл и в пределах $\pm 10\%$ от исходного значения для образцов > 250 пг/мл.

Биотин в концентрации до 600 нг/мл (2456 нмоль/л) не влияет на результаты теста. Некоторые исследования показали, что концентрация биотина в сыворотке крови может достигать 355 нг/мл в течение первого часа после приема биотина у пациентов, получающих биотин в дозе 20 мг в сутки.¹³ После однократного приема 300 мг биотина, используемого в контролируемых условиях, были описаны концентрации до 1160 нг/мл.¹⁴ Если пороговое значение биотина для теста превышено, результат может смещаться в положительную сторону.

Не обнаружено эффекта высокой дозы (хук-эффекта) при концентрациях tTau до 3000 пг/мл.

Действующие вещества фармацевтических препаратов

In vitro было протестировано 17 широко применяемых действующих веществ фармацевтических препаратов. Влияния на результаты теста не обнаружено.

Широко используемые действующие вещества фармацевтических препаратов

Действующее вещество фармацевтического препарата	Испытанная концентрация мг/л
Ацетаминофен	156
Ацетилцистеин	150
Ацетилсалициловая кислота	30
Ампициллина натриевая соль	75
Аскорбиновая кислота	52.5
Цефокситин	750

Действующее вещество фармацевтического препарата	Испытанная концентрация мг/л
Циклоспорин	1.8
Доксициклин	18
Гепарин	1100 МЕ/л
Ибупрофен	219
Итраконазол	0.06
Леводопа	7.5
Метилдопа + 1.5	22.5
Метронидазол	123
Фенилбутазон	107
Рифампицин	48
Теofilлин	60

Критерий: степень извлечения в пределах ± 25 пг/мл от исходного значения для образцов ≤ 250 пг/мл и в пределах ± 10 % от исходного значения для образцов > 250 пг/мл.

Кроме того, было испытано 15 отдельных лекарственных веществ, перечисленных ниже. Влияния на результаты теста не обнаружено.

Отдельные лекарственные вещества

Вещество	Испытанная концентрация мг/л
Аторвастатин	0.75
Клопидогрель	0.3
Дигоксин	0.039
Донепезил	30
Эсциталопрам	0.192
Эзомепразол	6.9
Фуросемид	15.9
Галантамин	250
Гидрохлоротиазид	1.13
Лизиноприл	0.246
Мемантин	0.117
Метформин	12
Метопролол	1.5
Ривастигмин	45
Симвастатин	1.68

Критерий: степень извлечения в пределах ± 25 пг/мл от исходного значения для образцов ≤ 250 пг/мл и в пределах ± 10 % от исходного значения для образцов > 250 пг/мл.

Интерференция лекарственных препаратов измерила на основе рекомендаций, приведенных в руководящих принципах CLSI EP07 и EP37 и другой опубликованной литературе. Влияние концентраций, превышающих эти рекомендации, не было охарактеризовано.

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

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

Пределы и диапазоны измерений

Диапазон измерений

80-1300 пг/мл (определяется по значению предела количественного обнаружения и максимальному значению референсной калибровочной кривой). Значения ниже предела количественного обнаружения

определяются как < 80 пг/мл. Значения выше диапазона измерений определяются как > 1300 пг/мл.

Нижние пределы измерения

Предел измерения холостой пробы, предел обнаружения и предел количественного определения

Предел измерения холостой пробы = 30 пг/мл

Предел обнаружения = 60 пг/мл

Предел количественного определения = 80 пг/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 - это самая низкая концентрация аналита, которую можно измерить с внутрилабораторной прецизионностью $CV \leq 20$ %.

Технические характеристики

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

Воспроизводимость (прецизионность)

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

Анализаторы cobas e 402 и cobas e 801					
Образец	Среднее значение пг/мл	Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность	
		Станд. откл. (SD) пг/мл	Коеф. вариации (CV) %	Станд. откл. (SD) пг/мл	Коеф. вариации (CV) %
СМЖ человека 1	99.0	0.727	0.7	0.965	1.0
СМЖ человека 2	248	1.64	0.7	2.62	1.1
СМЖ человека 3	296	2.41	0.8	3.45	1.2
СМЖ человека 4	350	2.77	0.8	4.34	1.2
СМЖ человека 5	706	6.16	0.9	8.42	1.2
СМЖ человека 6	1271	11.4	0.9	15.7	1.2
СМЖ человека 7	1028	12.1	1.2	13.9	1.3
PC ^{c)} tTau 1	187	1.76	0.9	2.27	1.2
PC tTau 2	466	4.23	0.9	5.16	1.1

c) PC = контрольный материал PreciControl

Сравнение методов

При сравнении теста Elecsys Total-Tau, [REF] 08846685190 (анализатор cobas e 402; y), с тестом Elecsys Total-Tau, [REF] 08846685190 (анализатор cobas e 801; x), были получены следующие корреляции (пг/мл):

Количество исследованных образцов: 109

Elecsys Total-Tau CSF

cobas®

Регрессия Пассинга — Баблока¹⁵ Линейная регрессия

$$y = 1.06x - 2.58$$

$$y = 1.05x - 1.26$$

$$r = 0.982$$

$$r = 1.00$$

Концентрации в образцах составляли от 81.3 до 1299 пг/мл.

Клинические характеристики

Каждая лаборатория должна исследовать применимость ожидаемых значений к популяции своего региона.

Примечание: клинические характеристики были получены с использованием V1 теста Elecsys Total-Tau CSF (REF 07356994190), который коррелирует с V2 теста Elecsys Total-Tau CSF (REF 08846634190). В исследовании сопоставления внутренних методов (N = 111) наблюдаемый коэффициент корреляции Пирсона составил 0.999.

Выявление пациентов с риском снижения когнитивных функций

В ретроспективном исследовании (исследование Roche RD002530) на основе образцов, полученных в ходе исследований ADNI1/GO/2, измеренных с помощью теста Elecsys Total-Tau CSF (REF 07356994190), оценивали способность единичного биомаркера tTau, а также соотношения биомаркеров tTau/Abeta42 выявлять пациентов с более высоким и более низким риском снижения когнитивных функций, которые определяли по изменению клинического показателя в течение 2-летнего периода.¹⁶ Популяция первичного анализа включала в общей сложности 619 пациентов из когорт с ранними (EMCI, 277) и поздними умеренными когнитивными нарушениями (LMCI, 342) с доступными исходными измерениями в СМЖ с помощью тестов Elecsys. Для каждого из этих пациентов также были доступны исходные оценки клинических показателей по Шкале оценки клинической деменции по сумме ячеек (CDR-SB) и Краткой шкале оценки психического статуса (MMSE). Средний возраст 619 пациентов составлял 72 года (диапазон 54-91 год), 41 %/59 % составляли женщины/мужчины, среднее время обучения составляло 16 лет (диапазон 6-20 лет) и 51 %/39 %/11 % были носителями аллелей 0/1/2 ApoE4. Средние значения (стандартное отклонение, SD) клинических показателей были следующими: CDR-SB — 1.5 (0.9) в начале исследования, 2.3 (2.1) через 2 года наблюдения; MMSE — 27.7 (1.8) в начале исследования, 26.6 (3.3) через 2 года наблюдения. Медиана (1.48*медианное абсолютное отклонение) концентрации маркеров Elecsys CSF в начале исследования была следующей: tTau — 256.5 (106.6) пг/мл; Abeta42 — 837.7 (410.2) пг/мл.

Способность биомаркеров различать пациентов с более низким и более высоким риском снижения когнитивных функций (измеряемая по колебаниям CDR-SB или MMSE) оценивали с помощью линейных моделей со смешанными эффектами в течение 2 лет. Модели были скорректированы с учетом возраста, пола, времени обучения и исходного значения соответствующего клинического показателя. Пороговые значения для tTau и tTau/Abeta42 были определены в исследовании RD002145.

Из-за различных преаналитических процедур между BIOFINDER и ADNI промежуточное исследование RD002475 было использовано для корректировки пороговых значений от Biofinder до ADNI на основе оптимизации для согласованности с результатами ПЭТ. При использовании указанных пороговых значений (см. раздел ниже) среднее изменение клинических показателей (CDR-SB; MMSE) на основе модели между исходным уровнем и 2 годами в биомаркер-отрицательной группе (эффект (1)) и разницы в изменении клинических показателей между биомаркер-положительной и -отрицательной группами (эффект (2)) были следующими:

Клинический показатель	Биомаркер	Эффект (1) Оценка (95 % ДИ) ^{d)}	Эффект (2) Оценка (95 % ДИ)
CDR-SB	tTau	0.56 (0.43, 0.69)	0.90 (0.68, 1.12)
	tTau/Abeta42	0.21 (0.07, 0.35)	1.41 (1.20, 1.62)
MMSE	tTau	-0.68 (-0.93, -0.43)	-1.40 (-1.81, -0.99)
	tTau/Abeta42	-0.13 (-0.40, 0.14)	-2.19 (-2.58, -1.79)

d) Доверительный интервал

И единичный маркер tTau, и соотношение tTau/Abeta42 различали пациентов с более низким и более высоким риском снижения

когнитивных функций в течение 2 лет. Соотношение tTau/Abeta42 показало высокую эффективность. Например, изменение в CDR-SB и MMSE в течение 2 лет между биомаркер-положительной и -отрицательной группами в соответствии с соотношением tTau/Abeta42 отличалось более чем на 1 и -2.5 единицы (нижний предел доверительного интервала эффекта (2)) соответственно. Соотношение биомаркер-отрицательных пациентов не показало изменения CDR-SB и MMSE за 2 года более чем на 0.5 и -0.5 (верхний предел доверительного интервала эффекта (1)) соответственно. Эти результаты не изменились после дополнительной корректировки на генотип ApoE4 (количество аллелей E4).

График временной динамики изменения CDR-SB в течение 2 лет на основе модели для классификации на основе соотношения tTau/Abeta42 (без корректировки на генотип ApoE4):

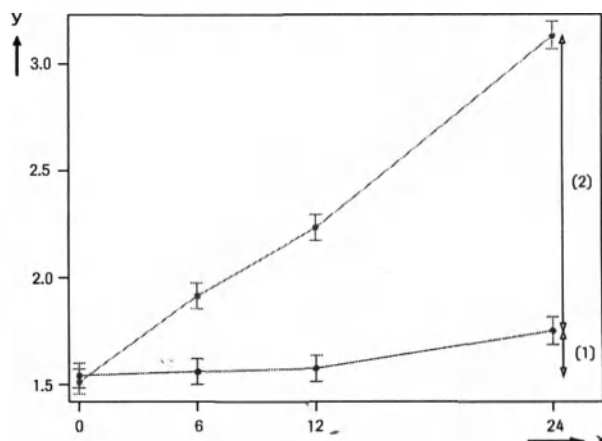


Рисунок: полученная на основе модели средняя и стандартная погрешность CDR-SB в биомаркер-положительной (красный) и -отрицательной (синий) группах за время наблюдения (ось x; момент времени визита в месяцах). Эффекты (1) и (2), описанные выше, обозначены стрелками.

x: Визит

y: CDR-SB

Согласованность с обнаружением амилоидных бляшек методом ПЭТ при визуальном считывании

Согласованность с визуальным считыванием результатов ПЭТ была оценена в ретроспективном исследовании (исследование Roche RD002145) на основе образцов, полученных в когорте BioFINDER.¹⁷ Популяция первичного анализа состояла из 277 пациентов с умеренными когнитивными симптомами (MCS), для которых были доступны измерения СМЖ и результаты ПЭТ-сканирования (ПЭТ-трейсер: [18F] Флуоретамол). Из 277 пациентов у 120 наблюдалось снижение субъективных когнитивных функций (SCD), у 153 — MCI, а у 4 пациентов не было назначений. Средний возраст составил 70 лет (диапазон 59-80 лет), 42 %/58 % пациентов составляли женщины/мужчины и 45 %/54 % пациентов являлись носителями/не носителями ApoE4. Медиана (1.48*медианное абсолютное отклонение) маркеров Elecsys в начале исследования была следующей: tTau — 240 (100) пг/мл; Abeta42 — 1048 (593) пг/мл. Результаты ПЭТ-сканирования независимо считывали 3 обученных пользователя, а большинство голосов использовали для оценки изображения в качестве положительного или отрицательного, в результате чего было получено 110 (40 %) положительных и 167 (60 %) отрицательных результатов ПЭТ, выполненной для обнаружения амилоидных бляшек. Пороговые значения для Abeta42 и соотношения tTau/Abeta42 и tTau/Abeta42 были установлены на основании визуального считывания результатов ПЭТ. Степень согласованности маркеров Elecsys CSF с результатами визуального считывания ПЭТ была следующей:

	Согласованность результатов (%) (95 % ДИ)
Согласованность положительных результатов (PPA, «чувствительность»)	90.9 (83.9, 95.6)
Согласованность отрицательных результатов (NPA, «специфичность»)	89.2 (83.5, 93.5)
Общая согласованность результатов	89.9 (85.7, 93.2)

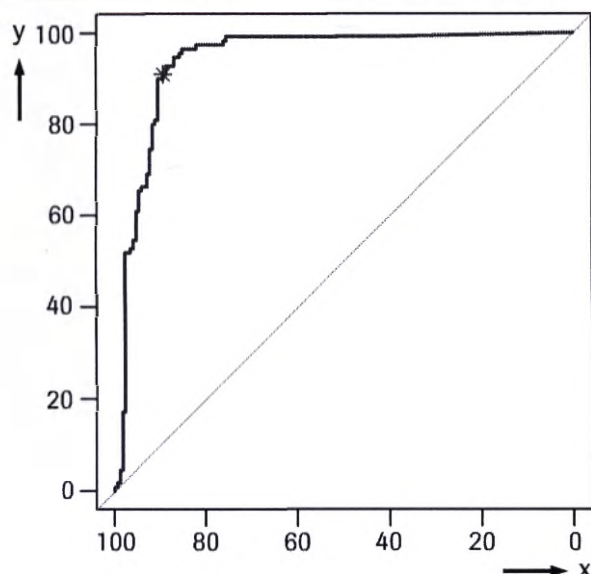


Рисунок: ROC-кривая для соотношения tTau/Abeta42 с результатом ПЭТ. Звездочка обозначает пороговые значения PPA и NPA; AUC: 94.0 % (91.0 %, 97.0 %).

x: NPA (специфичность) (%)

y: PPA (чувствительность) (%)

Пороговые значения для соответствия результатам ПЭТ и снижения когнитивных функций

Влияние преаналитической обработки и вариантов теста на измеренные уровни tTau и Abeta42 было изучено в исследовании RD002842. На значения tTau не повлияли преаналитическая процедура и версия теста. Для Abeta42 наблюдались систематические различия между преаналитическими процедурами и вариантами теста.

Пороговые значения для Abeta42 как единичного биомаркера и для tTau/Abeta42 были скорректированы в соответствии с наблюдаемыми различиями (см. ниже и инструкцию к тесту Elecsys β-Amyloid (1-42) CSF II [REF] 08821941190). Обратите внимание, что предоставленное пороговое значение для соотношения tTau/Abeta42 действительно только в том случае, если применяется процедура преаналитической обработки, описанная в разделе «Сбор и подготовка образцов» инструкции теста Elecsys β-Amyloid (1-42) CSF II [REF] 08821941190).

Новые пороговые значения снижения когнитивных функций показаны ниже:

Если tTau > 300 пг/мл ⇒ результат теста положительный.

Если tTau ≤ 300 пг/мл ⇒ результат теста отрицательный.

Если соотношение tTau/Abeta42* > 0.28 ⇒ результат теста положительный.

Если соотношение tTau/Abeta42* ≤ 0.28 ⇒ результат теста отрицательный.

* Перед сравнением с 0.28 соотношение следует округлить до 3 знаков после запятой. Если концентрация одного из аналитов выходит за пределы диапазона измерения, применяются следующие правила:

Если Abeta42 < 150 пг/мл, Abeta42 > 2500 пг/мл, tTau > 1300 пг/мл, tTau < 80 пг/мл ⇒ значение должно быть задано в соответствующем пределе диапазона измерений, а также должно быть рассчитано соотношение.

Новые пороговые значения для соответствия ПЭТ показаны ниже:

Если соотношение tTau/Abeta42* > 0.28 ⇒ результат теста положительный.

Если соотношение tTau/Abeta42* ≤ 0.28 ⇒ результат теста отрицательный.

* Перед сравнением с 0.28 соотношение следует округлить до 3 знаков после запятой. Если концентрация одного из аналитов выходит за пределы диапазона измерения, применяются следующие правила:

Если Abeta42 < 150 пг/мл, Abeta42 > 2500 пг/мл, tTau > 1300 пг/мл, tTau < 80 пг/мл ⇒ значение должно быть задано в соответствующем пределе диапазона измерений, а также должно быть рассчитано соотношение.

Список литературы

- 1 Iqbal K, Liu F, Gong CX. Tau and neurodegenerative disease: the story so far. *Nat Rev Neurol*. 2016;12:15-27.
- 2 Wang Y, Mandelkow E. Tau in physiology and pathology. *Nat Rev Neurosci*. 2016;17:22-35.
- 3 Mattsson N, Zetterberg H, Hansson O, et al. CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *JAMA*. 2009;302(4):385-393.
- 4 Hampel H, Blennow K. CSF tau and β-amyloid as biomarkers for mild cognitive impairment. *Dialogues Clin Neurosci*. 2004;6(4):379-90.
- 5 Blom ES, Giedraitis V, Zetterberg H, et al. Rapid progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease in subjects with elevated levels of tau in cerebrospinal fluid and the APOE ε4/ε4 genotype. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;27(5):458-464.
- 6 Andreasen N, Vanmechelen E, Vanderstichele H, et al. Cerebrospinal fluid levels of total-tau, phospho-tau and A beta 42 predicts development of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2003;179:47-51.
- 7 Skillbäck T, Rosén C, Asztely F, et al. Diagnostic Performance of Cerebrospinal Fluid Total Tau and Phosphorylated Tau in Creutzfeldt-Jakob Disease Results From the Swedish Mortality Registry. *JAMA Neurol*. 2014;71(4):476-483.
- 8 Jack CR Jr, Albert MS, Knopman DS, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):257-262.
- 9 Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7:270-279.
- 10 Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol*. 2014;13:614-629.

Elecsys Total-Tau CSF

cobas®

- 11 EMA/CHMP/SAWP/893622/2011; Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); 17 November 2011; Qualification opinion of Alzheimer's disease novel methodologies/biomarkers for the use of CSF Aβ 1-42 and t-tau signature and/or PET-amyloid imaging (positive/negative) as a biomarkers for enrichment, for use in regulatory clinical trials – in mild and moderate of Alzheimer's.
- 12 EMA/CHMP/539931/2014 2; Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); 28 January 2016; Draft guideline on the clinical investigation of medicines for the treatment of Alzheimer's disease and other dementias.
- 13 Grimsey P, Frey N, Bendig G, et al. Population pharmacokinetics of exogenous biotin and the relationship between biotin serum levels and in vitro immunoassay interference. *Int J Pharmacokinet* 2017;2:247-256, Future Science Ltd London, UK. cited 2018 Jan 1. Available from: <http://www.future-science.com/doi/10.4155/fpk-2017-0013>
- 14 Piketty ML, Prie D, Sedel F, et al. High-dose biotin therapy leading to false biochemical endocrine profiles: validation of a simple method to overcome biotin interference. *Clin Chem Lab Med* 2017 May 1;55(6):817-825. doi: 10.1515/oclm-2016-1183.
- 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 <http://www.adni-info.org/>
- 17 http://biofinder.se/the_biofinder_study_group/

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 отделить границу между целыми и дробными частями десятичного числа. Разделители для групп разрядов не используются.

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

Символы

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

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

Дополнения, указания или замечания относятся к информации, указанной в поле.

© 2021, Roche Diagnostics

CE 0123

Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com
+49 6205 5935 6000



Elecsys Total-Tau CSF

cobas®

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

Показания

Тест Elecsys Total-Tau CSF представляет собой иммунотест для *in vitro* диагностики. Предназначен для количественного определения общего

тау-белка в СМЖ человека.

1. Тест Elecsys Total-Tau CSF предназначен для использования по отдельности или в сочетании с тестом Elecsys β -Amyloid (1-42) CSF II в виде соотношения у взрослых пациентов с умеренным когнитивным нарушением (MCI) в качестве вспомогательного средства для выявления пациентов с более низким или более высоким риском снижения когнитивных функций, обусловленным изменением клинического показателя в течение 2-летнего периода.

2. Тест Elecsys Total-Tau CSF предназначен для использования в сочетании с тестом Elecsys β -Amyloid (1-42) CSF II как соотношение у взрослых пациентов с когнитивными нарушениями, которые оцениваются на предмет БА* и других причин когнитивных нарушений, при которых положительный и отрицательный результаты определения в СМЖ согласуются с положительным и отрицательным результатами позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), выполненной для обнаружения амилоидных бляшек, соответственно.

Ограничения к применению

- Тест Elecsys Total-Tau CSF является дополнением к другим клиническим диагностическим оценкам.
 - Положительный результат теста Elecsys Total-Tau CSF и/или положительный результат соотношения теста Elecsys Total-Tau CSF к Elecsys β -Amyloid (1-42) CSF II не позволяет установить диагноз БА или другого когнитивного расстройства.
 - Безопасность и эффективность теста Elecsys Total-Tau CSF не были установлены для мониторинга ответа на терапию.
- Электрохемилюминесцентный иммунотест "ECLIA" предназначен для использования на иммунохимических анализаторах cobas e.
- *БА-Болезнь Альцгеймера

Противопоказания

Не применимо. Изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Побочные действия

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

Пределы и диапазоны измерений (дополнение)

* Нижний предел диапазона измерения 60 пг/мл - установлен как ограничение в программном обеспечении анализатора ввиду отсутствия клинической значимости у диапазона измерения 60 пг/мл – 80 пг/мл. В сервисном режиме работы анализатора можно определить значение предела обнаружения = 60 пг/мл, соответствующее аналитической чувствительности теста.

Воспроизводимость

Максимально допустимый коэффициент вариации аналита не более 10%.

Линейность

Допустимое отклонение от линейности в диапазоне концентраций 250 пг/мл - 1300 пг/мл в пределах 90% - 110%.

Интерсепт

Интерсепт	Диапазон концентраций, пг/мл
80 %	900-1200

50 %	500-800
20 %	15-450

Тест на открытие

Восстановление равно смешанных объемов образца 1 и 2 находится в пределах критерия приемлемости 90 – 110 %.

Аналитическая чувствительность

Аналитическая чувствительность не более 60 пг/мл

pH

R1	6,9 – 7,5
R2 (25°C)	7,1 – 7,3
M (SA Coat-Beads)	7,4 ± 0,05

Плотность

R1	0,05 – 1,105 г/см ³
R2	0,905 – 1,105 г/см ³
M (SA Coat-Beads)	1.01 г/см ³ ± 5%

Срок годности

Хранить при 2-8°C. Срок хранения невскрытого набора реагентов – до конца срока годности, максимально 12 мес с даты изготовления. Дату изготовления см. на упаковке.

Комплект поставки

В комплект поставки входят:

Реагенты в кассете** для количественного определения общего тау-белка в спинномозговой жидкости (СМЖ) человека иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e* (Elecsys Total-Tau CSF cobas e analyzers/tTau), вариант исполнения 100 тестов

Упаковка

Реагенты готовы к применению, поставляются в составе кассеты и не должны разделяться. Вся информация, необходимая для правильной работы, доступна через cobas link. Один набор рассчитан на 100 тестов. Кассета cobas e промаркирована как tTau.

Кассета разделена на три отделения (флакона): флакон с прозрачной крышкой – M, объем реагента во флаконе 6,1 мл, флакон с черной крышкой – R1, объем реагента во флаконе 6,8 мл, флакон с черной крышкой - R2, объем реагента во флаконе 6,8 мл.

Параметры кассеты с реагентами

Материал: Полипропилен

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

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

Толщина стенки флакона: 0,75 мм ± 10%

Тип размещения на приборе: крепится в специальных пазах на анализаторе

Метод забора реагента из кассеты: аспирация

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

Флакон с реагентом M (прозрачная крышка):

Длина: 25,8мм ± 10%

Ширина: 21,8мм ± 10%

Высота: 28,8мм ± 10%

Флакон с реагентом R1 (черная крышка):

Длина: 25,8мм ± 10%

Ширина: 21,8мм ± 10%

Высота: 28,8мм ± 10%

Elecsys Total-Tau CSF

cobas®

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

Флакон с реагентом R2 (черная крышка):

Длина: 25,8мм ± 10%
 Ширина: 21,8мм ± 10%
 Высота: 28,8мм ± 10%

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): 95мм ±10% x 34 мм ±10% x 114 мм ±10%.

Вес: 105 г ±10%

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

Маркировка

В соответствии с директивами и регламентами 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		Номер лота
	Производитель		Срок годности
	Опасность для здоровья		Содержимое
	Глобальный номер предмета торговли		Дата изготовления
	Температурные ограничения		Содержит достаточно для <i>n</i> -испытаний
	QR-код		Хранить вертикально
	Знак CE с кодом нотифицирующего органа		Уникальный идентификатор товара

Маркировка картонной упаковки

1. Наименование
2. Номер по каталогу
3. Название и адрес производителя
4. Страна происхождения
5. Коды опасности: H317, P261, P272, P280, P333 + P313, P362 + P364, P501
6. Содержимое
7. Содержит достаточно для 100 испытаний
8. Предупреждение только для диагностики *in vitro*
9. Знак CE с кодом нотифицирующего органа
10. Температурные ограничения
11. Предупреждение: см. инструкцию по применению, ссылка на электронную инструкцию на русском языке
12. Обозначение: Опасность для здоровья
13. QR – код
14. Условное обозначение: Глобальный номер предмета торговли (GTIN)
15. Уникальный идентификатор товара
16. Номер лота
17. Срок годности

18. Дата изготовления
19. Условное обозначение способа хранения: какая из сторон должна быть сверху
20. Логотип изготовителя

Маркировка кассеты с основными реагентами

1. Наименование
2. Номер по каталогу
3. Содержимое
4. QR-код
5. Предупреждение только для диагностики *in vitro*
6. Номер лота
7. Срок годности
8. ACN (Номер кода приложения)
9. Содержит достаточно для 100 испытаний
10. Температурные ограничения
11. Логотип изготовителя
12. Обозначение: Опасность для здоровья
13. Код опасности: H317
14. Условное обозначение способа хранения: какая из сторон должна быть сверху

Макет маркировки на русском языке

Реагенты в кассете для количественного определения общего тау-белка в спинномозговой жидкости (СМЖ) человека иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys Total-Tau CSF cobas e analyzers/Tau), вариант исполнения 100 тестов

Регистрационное удостоверение № _____ от _____

Срок годности см. на упаковке

Температура хранения см. на упаковке

Номер лота см. на упаковке

Производитель: «Roche Diagnostics GmbH» ("Roche Diagnostik GmbH"), 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.reception2_dia@roche.com

Кат. номер 08846685190

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

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

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 общего тау-белка в спинномозговой жидкости (СМЖ) человека иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys Total-Tau CSF cobas e analyzers/ tTau), в вариантах исполнения с истекшим сроком годности, а также отходы, использованных реагентов, должны утилизироваться в соответствии с местными государственными и / или больничными нормативными требованиями.

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

Утилизация отходов упаковки.

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

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

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

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

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

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

Не утилизировать совместно с бытовыми отходами.

Гарантийные обязательства

Производитель (компания «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмБХ")) гарантирует, что Реагенты в кассете для количественного определения общего тау-белка в спинномозговой жидкости (СМЖ) человека иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и

модулях иммунохимических cobas e (Elecsys Total-Tau CSF cobas e analyzers/ tTau), в вариантах исполнения соответствует спецификациям, заявленным на этикетке. Производитель несет ответственность за работу изделий только в случае их правильного использования в соответствии с инструкцией, а также соблюдения правил хранения и транспортировки. Производитель гарантирует безопасность медицинского изделия, отсутствие недопустимого риска причинения вреда жизни, здоровью человека и окружающей среде при использовании набора реагентов по назначению в условиях, предусмотренных производителем.

Производитель гарантирует стабильность реагентов до окончания срока годности при соблюдении условий транспортирования, хранения и применения, указанных в инструкции. 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)

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, регистрационное удостоверение № ФСЗ 2012/12764 (состоит из модулей cobas c503 и cobas e801)

Платформа модульная «cobas пьюр» для проведения иммунологических и фотометрических анализов, с принадлежностями (cobas® pure integrated solutions) (состоит из модулей c303 и e402).

****Используются совместно с:**

Elecsys Total-Tau CSF

cobas®

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

Набор калибраторов для количественного определения общего тау-белка в спинномозговой жидкости (СМЖ) человека иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (CalSet Total-Tau Elecsys and cobas e analyzers), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

Набор контрольных материалов для контроля качества определения общего тау-белка в спинномозговой жидкости (СМЖ) человека иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (PreciControl Total-Tau 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: 12 ноября 2021 г.]

[Подпись]

Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)

Нотариус в г. Маннхайм

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

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

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

08846685500V1.0

Elecsys Total-Tau CSF

Текст на русском языке Инструкции по применению на медицинское изделие: Реагенты в кассете для количественного определения общего тау-белка в спинномозговой жидкости (СМЖ) человека иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys Total-Tau CSF cobas e analyzers/t Tau), вариант исполнения 100 тестов производства «Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH), Сандхофер Штрассе 116, D-68305 Маннхайм, Германия (Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany)

123 456

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: 11 ноября 2021 года

От имени

[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)]

2021

1/1

«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: Климус Хаберда (Claus Haberdia); Андреас Шмитц (Andreas Schmitz)

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

Список литературы

- 1 Икбал К., Лиу Ф., Гонг К.К. (Iqbal K, Liu F, Gong CX). "Тau и нейродегенеративные заболевания: наши достижения". Журнал "Природа. Обзоры. Неврология" 2016;12:15-27.
- 2 Вонг И., Манделкоу Е. (Wang Y, Mandelkow E). "Тau в физиологии и патологии". Журнал "Природа. Обзоры. Неврология" 2016;17:22-35.
- 3 Мэттссон Н., Зеттерберг Х., Ханссон О. (Mattsson N, Zetterberg H, Hansson O) и др. "Биомаркеры ЦСЖ и зарождающаяся болезнь Альцгеймера у пациентов с легкими когнитивными нарушениями". "Журнал Американской медицинской ассоциации" (JAMA). 2009;302(4):385-393.
- 4 Хампель Х., Бленноу К. (Hampel H, Blennow K). "Тau и β -амилоид СМЖ как биомаркеры легкого когнитивного расстройства". Журнал "Диалоги в клинической нейронауке" 2004;6(4):379-90.
- 5 Блом Е.С., Гидрайтис В., Зеттерберг Х. (Blom ES, Giedraitis V, Zetterberg H) и др. "Быстрое развитие от легкого когнитивного расстройства до болезни Альцгеймера у людей с повышенным уровнем tau в спинномозговой жидкости и генотипом APOE epsilon4/epsilon4". Журнал "Деменция и гериатрические когнитивные расстройства" 2009;27(5):458-464.
- 6 Андерсен Н., Ванмекелен Е., Вандерстикеле Х. (Andreasen N, Vanmechelen E, Vanderstichele H) и др. "Уровень в цереброспинальной жидкости общего tau, фосфо-tau и A beta 42 предсказывает развитие болезни Альцгеймера у пациентов с легкими когнитивными нарушениями". "Скандинавский журнал протоколов неврологии. Дополнение" 2003;179:47-51.
- 7 Скилбак Т., Росен К., Ажтели Ф. (Skillbäck T, Rosén C, Asztely F) и др. "Диагностическая эффективность общего Tau и фосфорилированного Tau в цереброспинальной жидкости при болезни Крейтцфельдта-Якоба по данным шведского регистра смертности". "Журнал Американской медицинской ассоциации (JAMA). Неврология" 2014;71(4):476-483.
- 8 Джек К.Р., Альберт М.С., Нопман Д.С. (Jack CR, Albert MS, Knopman DS) и др. "Введение в рекомендации рабочих групп Национального института по проблемам старения и Ассоциации Альцгеймера по диагностике болезни Альцгеймера". 2011;7(3):257-262.
- 9 Альберт М.С., ДеКоски С.Т., Диксон Д. (Albert MS, DeKosky ST, Dickson D) и др. "Диагноз легкого когнитивного расстройства вследствие болезни Альцгеймера: рекомендации рабочих групп Национального института по проблемам старения и Ассоциации Альцгеймера по диагностике болезни Альцгеймера". Журнал "Болезнь Альцгеймера и деменция" 2011;7:270-279.
- 10 Дюбуа Б., Фельдман Х.З., Джакова К. (Dubois B, Feldman HH, Jacova C) и др. "Продвижение исследовательских диагностических критериев болезни Альцгеймера: критериям IWG-2". Журнал "Ланцет (Lancet). Неврология" 2014;13:614-629.
- 11 ЕМА/CHMP/SAWP/893622/2011; Комитет по лекарственным препаратам для использования человеком (CHMP); 17 ноября 2011; "Квалификационное заключение по новым методологиям/биомаркерам болезни Альцгеймера для использования CSF AB 1-42 и t-tau signature и/или PET-визуализация амилоида (положительный/отрицательный) в качестве биомаркеров для обогащения, для использования в регуляторных клинических испытаниях - при легкой и умеренной форме болезни Альцгеймера".
- 12 ЕМА/CHMP/539931/2014 2; Комитет по лекарственным препаратам для использования человеком (CHMP); 28 января 2016; "Проект руководства по клиническому исследованию лекарственных средств для лечения болезни Альцгеймера и других деменций".
- 13 Гримсей П., Фрей Н., Бендиг Д. (Grimsey P, Frey N, Bendig G) и др. "Фармакокинетика населения экзогенного биотина и взаимосвязь между уровнями биотина в сыворотке и интерференции in vitro иммунотеста". "Международный журнал по фармакокинетике" 2017;2:247-256, "Фьюче Саенс Лтд." (Future Science Ltd) Лондон, Великобритания. цитируемый 2018 Янв 1. Доступно из: http://www.future_science.com/doi/10.4155/ipk-2017-0013
- 14 Пикетти М.Л., Прие Д., Седель Ф. (Piketty ML, Prie D, Sedel F) и др. "Терапия высокими дозами биотина, приводящие к ложным биохимическим эндокринным профилям: проверка простого метода преодоления интерференции биотина". Журнал "Клиническая химия и лабораторная медицина" 2017 Май 1;55(6):817-825. doi: 10.1515/cclm-2016-1183.
- 15 Баблок В., Пассинг Х., Бендер Р. (Bablok W, Passing H, Bender R) и др. "Общий регрессионный метод для преобразования метода. Применение методов линейной регрессии для исследований сравнения методов, применяемых в клинической химии, Часть III". "Журнал клинической химии и клинической биохимии" 1988 Ноя;26(11):783-790.
- 16 <http://www.adni-info.org/>
- 17 http://biofinder.se/the_biofinder_study_group/

«Рош Диагностика ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Сандхофер Штрассе 116, D-68305 Маннхайм

(Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim)

www.roche.com

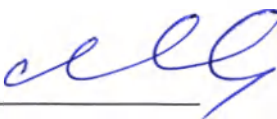
+800 5505 6606

[Логотип: «Рош»]

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

Перевод выполнил переводчик

Лавров Николай Николаевич



Российская Федерация

Город Москва

Десятого декабря две тысячи двадцать первого года

Я, Камышная Тамара Александровна, нотариус города Москвы, свидетельствую
подлинность подписи переводчика Лаврова Николая Николаевича.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре за №50/633-н/77-2021- *5-1422*

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



Т.А. Камышная

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

Т.А. Камышная

