



SEELER & DR. FELLMETH
NOTARE

Handwritten signature

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

Beglaubigte Ablichtung

Die Übereinstimmung nachstehender Fotokopie mit den Dokumenten wird hiermit beglaubigt.

Mannheim, den 16. SEP. 2022

Handwritten signature of Claudia Seeler

Claudia Seeler
Notarin in Mannheim



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

«Реагенты в кассете для количественного определения свободного тироксина иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys FT4 IV cobas e analyzers/FT4 4), в вариантах исполнения:

1. Реагенты в кассете для количественного определения свободного тироксина иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys FT4 IV cobas e analyzers/FT4 4), вариант исполнения 200 тестов».

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

РАЗРАБОТЧИК:

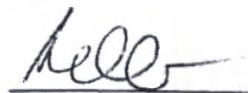
Roche Diagnostics GmbH, "Рош Диагностика ГмбХ", Германия.
Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

Approved by

Roche Diagnostics GmbH

Date: 15 September 2022

i.V.



Andrea Weber

Manager Global Regulatory Affairs

Stamp

2022

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Straße 116
D-68305 Mannheim

REF		Σ	SYSTEM
09043276190	09043276500	200	cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602

Русский

Системная информация

Для анализатора cobas e 411: номер теста 2210

Для анализаторов cobas e 601 и cobas e 602: номер теста 302

Назначение

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

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

Теоретическое обоснование

Тироксин (T4) является основным представителем тиреоидных гормонов, которые выделяются в кровь щитовидной железой. Вместе с трийодтиронином (T3) он играет жизненно важную роль в регулировании скорости метаболизма в организме, оказывает влияние на сердечно-сосудистую систему, рост и обмен веществ в костной ткани, а также важен для нормального развития функций половых желез и нервной системы.¹

T4 циркулирует в кровяном русле в виде равновесной смеси свободного и связанного с сывороточными белками гормонов. Свободный T4 (fT4) является несвязанной и биологически активной формой, которая составляет всего 0.03 % от общего количества T4. Остальной T4 неактивен и связан с сывороточными белками, такими как тироксинсвязывающий глобулин — ТСГ (75 %), преальбумин (15 %) и альбумин (10 %).^{2,3,4,5}

Преимущество определения свободного T4 заключается в том, что его уровень не зависит от изменений концентраций и связывающей способности этих сывороточных белков; поэтому дополнительное определение параметра связывания (тест поглощения тиреоидных гормонов, ТСГ) не требуется. Таким образом, свободный T4 является полезным инструментом в рутинной клинической диагностике функции щитовидной железы. Этот параметр измеряют вместе с ТТГ при подозрениях на нарушения функции щитовидной железы; кроме того, он подходит для мониторинга терапии антигипотиреоидными препаратами.^{1,6,7}

Для оценки уровня свободных тиреоидных гормонов доступно множество методов. В качестве референсного метода для стандартизации иммунологических методов, которые обычно применяются в рутинных диагностических целях, в основном используется прямое измерение fT4 и fT3 посредством равновесного диализа или ультрафильтрации.^{6,7}

В тесте Elecsys FT4 IV для определения уровня свободного тироксина используется T4-специфичное антитело, меченное рутениевым комплексом^{a)}.

a) Трис(2,2'-бипиридил)рутений(II)-комплекс (Ru(bpy)₃²⁺)

Принцип метода

Принцип конкуренции. Общая продолжительность проведения анализа: 18 минут.

- 1-я инкубация: 15 мкл образца и T4-специфичное антитело, меченное рутениевым комплексом.
- 2-я инкубация: после добавления биотинилированного T4 и микрочастиц, покрытых стрептавидином, происходит связывание свободных участков меченого антитела с образованием комплекса гаптен-антитело. Образовавшийся комплекс 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 фотомножителем.

- Результаты определяются с помощью 2-точечной калибровочной кривой, полученной для данного прибора, и референсной калибровочной кривой, данные которой предоставлены в штрих-коде реагента или e-штрих-коде.

Реагенты — рабочие растворы

Кассета с реагентами промаркирована как FT4 4.

- M Микрочастицы, покрытые стрептавидином (прозрачная крышка), 1 флакон, 12 мл:
Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 0.72 мг/мл; консервант.
- R1 Анти-T4-Ат-Ru(bpy)₃²⁺ (серая крышка), 1 флакон, 18 мл:
Моноклональное антитело к T4 (кроличье), меченное рутениевым комплексом, 75 нг/мл; фосфатный буфер 100 ммоль/л, pH 7.0; консервант.
- R2 T4-биотин (черная крышка), 1 флакон, 18 мл:
Биотинилированный T4 2.5 нг/мл; фосфатный буфер 100 ммоль/л, pH 7.0; консервант.

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 потенциальным 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.

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
после вскрытия при 2-8 °C	84 дня
на борту анализаторов	28 дней на борту или 56 дней при хранении в качестве альтернативы поочередно в холодильнике и на борту анализатора, при этом общее время нахождения на борту анализатора не должно превышать 120 часов

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.

Могут быть использованы пробирки для плазмы с разделительным гелем.

Критерий: угловой коэффициент 0.9-1.1 + интерсепт в пределах $\leq \pm 0.6$ пмоль/л + коэффициент корреляции ≥ 0.95 .

Стабильность: 5 дней при 20-25 °C, 7 дней при 2-8 °C, 30 дней 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 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 09043292190, CalSet FT4 IV, 4 x 1.0 мл
- REF 11731416190, PreciControl Universal, для 4 x 3.0 мл
- 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: данный метод стандартизирован относительно метода Elecsys FT4 III. Тест Elecsys FT4 III прослеживается до теста Elecsys FT4 II, который в свою очередь прослеживается до теста Enzygum Test FT4, который был стандартизирован с использованием равновесного диализа.^{5,8}

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 реагентов с использованием нового реагента (т.е. находящегося на борту не более 24 часов после регистрации на анализаторе).

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

Рекомендуется обновлять калибровку следующим образом:

- 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 пмоль/л, нг/дл или нг/л.

Коэффициенты
пересчета: $\text{пмоль/л} \times 0.077688 = \text{нг/дл}$
 $\text{нг/дл} \times 12.872 = \text{пмоль/л}$
 $\text{пмоль/л} \times 0.77688 = \text{нг/л}$

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.

Эндогенные вещества

Соединение	Испытанная концентрация
Билирубин	≤ 701 мкмоль/л или ≤ 41 мг/дл
Гемоглобин	≤ 0.621 ммоль/л или ≤ 1000 мг/дл
Интралипид	≤ 2000 мг/дл
Биотин	≤ 4912 нмоль/л или ≤ 1200 нг/мл
Ревматоидный фактор	≤ 1200 МЕ/мл
IgG	≤ 7 г/дл
IgA	≤ 1.6 г/дл
IgM	≤ 1 г/дл

Критерий: степень извлечения в пределах $\leq \pm 0.6$ пмоль/л от исходного значения для образцов ≤ 6 пмоль/л и $\pm 10\%$ от исходного значения для образцов > 6 пмоль/л.

Любое воздействие, которое способно повлиять на связывающую способность сывороточных белков, может привести к изменению результатов тестов на FT4 (например, лекарственные препараты, синдром нетиреоидных заболеваний или семейная дисальбуминемическая гипертироксинемия).^{9,10}

Тест нельзя использовать у пациентов, получающих гиплипидемические средства, содержащие D-T4. Если у таких

пациентов необходимо проверить функцию щитовидной железы, сначала следует прекратить применение этих препаратов на 4-6 недель, чтобы восстановились физиологические параметры крови пациента.¹¹

Аутоантитела к гормонам щитовидной железы могут влиять на результаты теста.⁷

Действующие вещества фармацевтических препаратов

In vitro было протестировано 14 широко применяемых действующих веществ фармацевтических препаратов. Влияния на результаты теста не обнаружено. Широко используемые фенилбутазон, итраконазол и ибупрофен не оказывали влияния на результаты при концентрациях ≤ 80 мкг/мл, ≤ 15 мкг/мл и ≤ 109 мкг/мл соответственно.

Кроме того, были испытаны отдельные лекарственные вещества, перечисленные ниже, которые применяются для лечения заболеваний щитовидной железы. Для указанных концентраций влияние на результаты теста не обнаружено. Фуросемид, карбамазепин, фенитоин и левотироксин натрия (L-T4, синтетический левотироксин¹²) в суточной терапевтической концентрации вызывали повышение степени извлечения FT4.

Отдельные лекарственные вещества, применяемые для лечения заболеваний щитовидной железы

Вещество	Исследованная концентрация мкг/мл
Йодид	0.2
Карбимазол	18
Тиамазол	80
Пропилтиоурацил	300
Перхлорат	600
Пропранолол	120
Амиодарон	200
Преднизолон	100
Гидрокортизон	200
Октреотид	0.3
Фуросемид	3.5
Лиотиронин	0.02
Йодид калия (SSKI)	150
Литий	540
Фенитоин	13.5
Карбамазепин	9

Интерференции лекарственных препаратов измерены 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

0.5-100 пмоль/л (определяется по значению предела обнаружения и максимальному значению мастер-калибровки). Значения ниже предела обнаружения отображаются как < 0.5 пмоль/л. Значения выше диапазона измерений отображаются как > 100 пмоль/л.

Нижние пределы измерений

Предел измерения холостой пробы, предел обнаружения и предел количественного определения

Предел измерения холостой пробы = 0.3 пмоль/л

Предел обнаружения = 0.5 пмоль/л

Elecsys FT4 IV

cobas®

Предел количественного определения = 1.3 пмоль/л

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} процентиля 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 для определения Т4 нельзя разводить, поскольку Т4 в крови присутствует в свободной и связанной с белками формах, которые находятся в равновесии. Изменение концентрации связывающих белков влияет на это равновесие.

Ожидаемые значения

11.9–21.6 пмоль/л (0.92–1.68 нг/дл)

Эти значения соответствуют 2.5-му и 97.5-му процентилем результатов, полученных у в общей сложности 150 обследованных клинически здоровых участников (исследование Roche № RD005427, 2021). Соответствующие нижний и верхний пределы доверительного интервала (95 % ДИ^{б)}) 2.5-го и 97.5-го процентилей:

2.5-й процентиль	95 % ДИ 2.5-го процентиля	97.5-й процентиль	95 % ДИ 97.5-го процентиля	Единица измерения
11.9	10.4-12.3	21.6	19.4-25.8	пмоль/л
0.92	0.81-0.96	1.68	1.51-2.00	нг/дл

Для получения подробной информации о референсных интервалах у детей, подростков и беременных женщин, смотрите в информационный бюллетень "Референсные интервалы для детей и взрослых", английская версия: [REF] 04640292.

Эта брошюра содержит результаты детального исследования влияния различных факторов на работу щитовидной железы в оптимально подобранной референсной группе взрослых людей. Применялись различные критерии включения в исследование и исключения из него (например, результаты эхографического исследования (объем и плотность щитовидной железы), а также критерии, соответствующие требованиям Национальной академии клинической биохимии – НАКБ).

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

б) ДИ = доверительный интервал

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:

Анализатор cobas e 411					
Образец	Среднее значение пмоль/л	Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность	
		Станд. откл. (SD) пмоль/л	Коеф. вариации (CV) %	Станд. откл. (SD) пмоль/л	Коеф. вариации (CV) %
Сыворотка крови человека 1	1.59	0.040	2.5	0.089	5.6
Сыворотка крови человека 2	12.6	0.133	1.1	0.248	2.0
Сыворотка крови человека 3	23.4	0.222	1.0	0.402	1.7
Сыворотка крови человека 4	54.8	0.705	1.3	1.31	2.4
Сыворотка крови человека 5	97.6	1.53	1.6	2.75	2.8
PC ^с Universal 1	15.1	0.131	0.9	0.265	1.7
PC Universal 2	39.8	0.482	1.2	0.824	2.1

с) PC = контрольный материал PreciControl

Анализаторы cobas e 601 и cobas e 602					
Образец	Среднее значение пмоль/л	Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность	
		Станд. откл. (SD) пмоль/л	Коеф. вариации (CV) %	Станд. откл. (SD) пмоль/л	Коеф. вариации (CV) %
Сыворотка крови человека 1	1.86	0.077	4.1	0.100	5.4
Сыворотка крови человека 2	12.5	0.171	1.4	0.223	1.8
Сыворотка крови человека 3	22.9	0.241	1.1	0.361	1.6
Сыворотка крови человека 4	53.6	0.489	0.9	1.00	1.9
Сыворотка крови человека 5	95.7	1.79	1.9	2.84	3.0
PC Universal 1	15.0	0.205	1.4	0.244	1.6
PC Universal 2	39.0	0.437	1.1	0.742	1.9

Сравнение методов

При сравнении теста Elecsys FT4 IV, [REF] 09043276190 (анализатор cobas e 601; y), с тестом Elecsys FT4 III, [REF] 07976836190 (анализатор cobas e 601; x), были получены следующие корреляции (пмоль/л):

Количество исследованных образцов: 121

Регрессия Пассинга — Баблока¹³ Линейная регрессия

$$y = 1.013x - 0.062$$

$$y = 0.972x + 0.785$$

$$t = 0.961$$

$$r = 0.998$$

Концентрации в образцах составляли от 1.40 до 97.0 пмоль/л.

Elecsys FT4 IV

cobas®

Аналитическая специфичность

Была обнаружена перекрестная реактивность с веществами, перечисленными ниже, при концентрациях FT4 около 19.4 и 64.5 пмоль/л:

Реагент для перекрестного связывания	Исследованная концентрация нг/дл	Перекрестная реактивность %
L-T3	50000	0.005
D-T3	50000	0.003
rT3	190000	0.002
3-йод-L-тирозин	10000000	0.000
3,5-дийод-L-тирозин	10000000	0.000
3,3',5'-трийодтироуксусная кислота	100000	0.000
3,3',5,5'-тетрайодтироуксусная кислота	100000	0.003

Список литературы

- 1 Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, et al. Williams Textbook of Endocrinology. Saunders Elsevier, Philadelphia, 12th edition, 2011, chapter 10, p. 301-311.
- 2 Robbins J, Rall JE. The interaction of thyroid hormones and protein in biological fluids. Recent Prog Horm Res 1957;13:161-208.
- 3 Oppenheimer JH. Role of plasma proteins in the binding, distribution and metabolism of the thyroid hormones. N Engl J Med 1968;278(21):1153-1162.
- 4 DeGroot LJ, Larsen PR, Hennemann G. Transport of thyroid hormone and cell uptake. The thyroid and its diseases. Wiley and Sons, New York, 1984:62-65.
- 5 Ekins RP. Measurement of free hormones in blood. Endocr Rev 1990;11(1):5-46.
- 6 Wu AHB. Tietz Clinical Guide To Laboratory Tests. Saunders Elsevier, Philadelphia, 4th edition, 2006, section II, p. 1046-1048.
- 7 Brent GA. Thyroid Function Testing. Springer, Berlin, 1st edition, 2010, chapter 5, p. 86-101.
- 8 Ekins RP, Ellis SM. The radioimmunoassay of free thyroid hormones in serum. In Robbins J, Braverman LE (eds). Thyroid research, Proceedings of the Seventh International Thyroid Conference, Boston. Amsterdam, Excerpta Medica 1975:597.
- 9 Wada N, Chiba H, Shimizu C, et al. A novel missense mutation in codon 218 of the albumin gene in a distinct phenotype of familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia in a Japanese kindred. J Clin Endocrinol Metab 1997;82(10):3246-3250.
- 10 Arevalo G. Prevalence of familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia in serum samples received for thyroid testing. Clin Chem 1991;37(8):1430-1431.
- 11 Bantle JP, Hunninghake DB, Frantz ID, et al. Comparison of effectiveness of thyrotropin-suppressive doses of D- and L-thyroxine in treatment of hypercholesterolemia. Am J Med 1984;77(3):475-481.
- 12 Hennessey JV. The emergence of levothyroxine as a treatment for hypothyroidism. Endocrine 2017;55(1):6-18.
- 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.

Для получения дополнительной информации обо всех необходимых компонентах (если они доступны в вашей стране), обращайтесь к руководству оператора конкретного анализатора, соответствующим инструкциям и инструкциям для соответствующих приложений.

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.

О любом серьезном происшествии, связанном с изделием, необходимо сообщить производителю и в компетентный орган государства — члена ЕС, в котором находится пользователь и/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, удаления или изменения отображаются на индикаторе изменений в полях.

© 2021, Roche Diagnostics

CE 0123



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

+800 5505 6606



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

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

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

Противопоказания

Не применимо. Изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Побочные действия

Не применимо, тест предназначен для лабораторной диагностики.

Аналитическая чувствительность

Аналитическая чувствительность: не более 0,5 пмоль/л.

Линейность

Диапазон линейности от 0,5 пмоль/л до 100 пмоль/л с углом наклона 1.00 ± 0.10

Воспроизводимость

Максимально допустимый коэффициент вариации не более 8%

Тест на открытие

Восстановление смешанного образца в пределах диапазона 90–110 %.

Интерсепт

Интерсепт	Диапазон концентраций
	нг/мл
80%	1,05 – 2,76
50%	3,83 – 7,06
20%	9,92 – 30,3

pH (при 25 °C)

R1	6.8 - 7.2
R2	6.9 - 7.1
M	7.4 ± 0.05

Плотность

R1	0,913- 1,115 г/см ³
R2	0,914- 1,117 г/см ³
M	$1,01 \text{ г/см}^3 \pm 5\%$

Срок годности

Хранить при 2-8 °C. Срок хранения невскрытого набора реагентов и калибраторов – до конца срока годности, максимально 15 мес. Дату изготовления см. на упаковке.

Комплект поставки

Реагенты в кассете для количественного определения свободного тироксина иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys FT4 IV cobas e analyzers/FT4 4), вариант исполнения 200 тестов

Продукция компании «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ"), обязательно снабжена инструкцией по применению. Инструкция по применению предоставляется пользователю отдельно. Печатная версия инструкции по применению не вложена физически в состав каждой упаковки изделия, при этом она печатается отдельно и предоставляется

пользователю вместе с отгрузочными документами и иными. Дополнительно, пользователь всегда имеет возможность скачать инструкцию на нужном языке с сайта, ссылка на который указана на упаковке медицинского изделия.

Для получения дополнительного экземпляра печатной версии инструкции по применению необходимо обратиться 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.

Для получения электронной версии инструкции необходимо перейти на сайт, указанный на маркировке изделия, выбрать интересующий каталожный номер изделия и использовать ту версию инструкции, которая предназначена для использования на территории РФ (в наименовании такой версии указано «RU»).

Упаковка

Реагенты готовы к применению, поставляются в кассете и не должны разделяться. Одна кассета рассчитана на 200 тестов. Кассета разделена на три отделения (флакона): флакон с прозрачной крышкой – M, объем реагента во флаконе 12 мл; флакон с серой крышкой – R1, объем реагента во флаконе 18 мл; флакон с черной крышкой – R2, объем реагента во флаконе 18 мл.

Параметры кассеты с реагентами:

Материал: Полипропилен

Объем пустого флакона (максимальная вместимость): 20 мл $\pm 10\%$

Размеры (длина/ширина/высота): 84 мм $\pm 10\%$ / 37 мм $\pm 10\%$ / 105 мм $\pm 10\%$

Толщина стенки 0,5 мм $\pm 10\%$

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.

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

Длина x ширина x высота [мм]: $28 \pm 0,2 \times 28 \pm 0,2 \times$ не более 19,9
Все размерные допуски выполнены согласно ISO 2768-mk, ISO 8015 и DIN 16901-150.

Вторичная упаковка: картонная коробка (размеры (длина x ширина x высота): $95 \text{ мм} \pm 10\% \times 46 \text{ мм} \pm 10\% \times 114 \text{ мм} \pm 10\%$

Вес: 161 г $\pm 10\%$.

Маркировка

В соответствии с Регламентами EC Roche Diagnostics использует следующие символы и знаки:

Elecsys FT4 IV

cobas®

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

Символ	Определение	Символ	Определение
	Внимание, см. инструкцию по применению		Только для диагностики <i>in vitro</i>
	Номер по каталогу		Номер лота
	Производитель		Срок годности
	Знак CE с кодом нотифицирующего органа		Содержимое
	Глобальный номер предмета торговли		Дата производства
	Температурные ограничения		Содержит достаточно для n-испытаний
	Хранить вертикально		QR-код
	Уникальный идентификатор товара		Знак опасности: Внимание. Опасность

8. Штрих-код
9. QR-код
10. ACN (Номер кода приложения)
11. Код опасности: H317
12. Знак опасности: Внимание. Опасность
13. Логотип изготовителя

Макет маркировки на русском языке

Реагенты в кассете для количественного определения свободного тироксина иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys FT4 IV cobas e analyzers/FT4 4), вариант исполнения 200 тестов.

Регистрационное удостоверение № РЗН 2019/9060 от _____

Срок годности см. на упаковке

Температура хранения см. на упаковке

Номер лота см. на упаковке

Производитель: «Roche Diagnostics GmbH» ("Рох Диагностикс 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 «Рох Диагностикс Рус» (ООО «Рох Диагностикс Рус»), 107031, Москва, Трубиня площадь, д.2 Тел: +7 495 229-69-99, факс: +7 495 229-62-64.

E-mail: moscow.reception2_dia@roche.com

Инструкция по применению на русском языке на бумажном носителе предоставляется отдельно (для запроса необходимо обратиться к уполномоченному представителю на территории РФ, контакты см. выше)

Кат. номер 09043276190

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 200-испытаний
8. Предупреждение только для использования *in vitro*
9. CE-маркировка с кодом нотифицирующего органа
10. Температурные ограничения
11. Предупреждение: см. инструкцию по применению, ссылка на ресурс с эксплуатационной документацией
12. Знак опасности: Внимание. Опасность
13. QR-код
14. Условное обозначение способа хранения: какая из сторон должна быть сверху (TOP)
15. Условное обозначение: Глобальный номер предмета торговли (GTIN)
16. Уникальный идентификатор товара
17. Номер лота
18. Срок годности
19. Дата производства
20. Логотип изготовителя

Маркировка кассеты с реагентом

1. Наименование
2. Номер по каталогу
3. Содержимое
4. Номер лота
5. Срок годности
6. Температурные ограничения
7. Предупреждение только для использования *in vitro*

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» ("Рох Диагностикс 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

Elecsys FT4 IV

cobas®

Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.)
предосторожности, указанных в инструкции.

Утилизация

Во избежание возможного загрязнения окружающей среды, Реагенты в кассете для количественного определения свободного тироксина иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys FT4 IV cobas e analyzers/FT4 4), 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» ("Рох Диагностикс 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» ("Рох Диагностикс ГмбХ")) гарантирует, что Реагенты в кассете для количественного определения свободного тироксина иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys FT4 IV cobas e analyzers/FT4 4), в вариантах исполнения, соответствуют спецификациям, заявленным на этикетке. Производитель несет ответственность за работу изделий только в случае их правильного использования в соответствии с инструкцией, а также соблюдения правил хранения и транспортировки.

Изделия должны использоваться только до истечения срока годности, который указан на упаковке.

НАСТОЯЩАЯ ОГРАНИЧЕННАЯ ГАРАНТИЯ ЗАМЕНЯЕТ СОБОЙ ИНЫЕ ГАРАНТИИ, ОДНОЗНАЧНО ВЫРАЖЕННЫЕ ИЛИ ПОДРАЗУМЕВАЕМЫЕ, ВКЛЮЧАЯ ЛЮБУЮ ПОДРАЗУМЕВАЕМУЮ ГАРАНТИЮ ПРИГОДНОСТИ ДЛЯ КОММЕРЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИЛИ ДЛЯ ЛЮБОЙ ИНОЙ ЦЕЛИ. КОМПАНИЯ ROCHE DIAGNOSTICS GmbH НЕ НЕСЕТ ОТВЕТСТВЕННОСТИ ЗА СЛУЧАЙНЫЕ, НЕПРЯМЫЕ, СПЕЦИАЛЬНЫЕ ИЛИ КОСВЕННЫЕ УБЫТКИ.

По вопросам, связанным с качеством изделий, а также с их работой, нужно обращаться к Уполномоченному представителю производителя на территории РФ:

Общество с ограниченной ответственностью «Рох Диагностика Рус» (ООО «Рох 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:

cobas e411: Анализатор иммунохимический электрохемилюминесцентный Cobas e 411 (rack/disk) с принадлежностями, производства "Рох Диагностикс ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № ФСЗ 2007/00478

cobas e601: Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа "Кобас 6000" (Cobas 6000) в различных конфигурациях, с принадлежностями, производства "Рох Диагностикс ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № РЗН 2015/3050 (состоит из модулей cobas c501 и cobas e601)

cobas e602: Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа "кобас" (cobas) в различных конфигурациях, с принадлежностями, вариант исполнения: "кобас 8000" (cobas 8000), производства "Рох Диагностикс ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № ФСЗ 2012/12764 (состоит из модулей cobas c502/701/702 и cobas e602/e801)

Используется совместно с:

Набор калибраторов для количественного определения свободного тироксина иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (CalSet FT4 IV cobas e analyzers), регистрационное удостоверение № РЗН 2019/9061, производства "Рох Диагностикс 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: 16 сентября 2022 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

09043276500V1.0

Elecsys FT4 IV

Текст на русском языке Инструкции по применению на медицинское изделие: «Реагенты в кассете для количественного определения свободного тироксина иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys FT4 IV cobas e analyzers/FT4 4), в вариантах исполнения:

1. Реагенты в кассете для количественного определения свободного тироксина иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys FT4 IV cobas e analyzers/FT4 4), вариант исполнения 200 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: 15 сентября 2022 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)]

2022

«Рош Диагностикс ГмбХ»; Сандхофер Штрассе 116; 68305 Маннхайм (Roche Diagnostics GmbH; Sandhofer Strasse 116; 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); Клеменс Шмид (Clemens Schmid)

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

Список литературы

- 1 Кроненберг Х.М., Мелмед С., Полонский К.С. и др. (Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, et al.) Учебник "Эндокринология по Вильямсу". Издательство Saunders Elsevier, Филадельфия, 12-е издание, 2011, глава 10. с. 301-311.
- 2 Роббинс Дж., Рейл Дж. Е. (Robbins J, Rail JE.) "Взаимодействие гормонов щитовидной железы и белка в биологических жидкостях". Журнал "Новые материалы гормональных исследований", 1957;13:161-208.
- 3 Оппенгеймер Дж. Х. (Oppenheimer JH.) "Роль белков плазмы в связывании, распределении и метаболизме гормонов щитовидной железы". "Английский Журнал Медицины" 1968; 278(21):1153-1162.
- 4 ДеГроот Л.Дж., Ларсен П.Р., Хеннеман Г. (DeGroot LJ, Larsen PR, Hennemann G.) "Транспорт гормонов щитовидной железы и поглощения клеток. Щитовидная железа и ее заболевания." Издательство Wiley and Sons, Нью-Йорк, 1964: 62-65.
- 5 Экинс Р.П. (Ekins RP). "Измерение свободных гормонов в крови". Журнал "Обозрение эндокринологии" 1990;11(1):5-46.
- 6 Ву А.Х.Б. (Wu ANB). "Клиническое руководство Титца по лабораторным исследованиям". Издательство Saunders Elsevier, Филадельфия. 4-е издание. 2006, раздел II, с. 1046-1048.
- 7 Брент Г.А. (Brent GA.) "Тестирование функции щитовидной железы", Издательство Springer, Берлин, 1-е издание, 2010, глава 5, стр. 86-101.
- 8 Экинс Р.П., Эллис С.М. (Ekins RP, Ellis SM). "Радиоиммунологическое исследование свободных гормонов щитовидной железы в сыворотке крови". В сборнике: Под редакцией Роббинс Дж., Браверман Л.Е. (Robbins J, Braverman LE) "Исследования щитовидной железы. Материалы седьмой международной конференции по проблемам щитовидной железы", Бостон, Амстердам, изд. Excerpta Medica 1975:597.
- 9 Вада Н., Чибэ Х., Шимизу С. (Wada N, Chiba H, Shimizu C) и др. "Неизвестная бессмысленная мутация в кодоне 218 гена альбумина в отдельном фенотипе наследственного неальбуминового повышения содержания гормонов щитовидной железы в крови в японских семьях". "Журнал клинической эндокринологии и метаболизма" 1997;82(10):3246-3250.
- 10 Аревало Г. (Arevalo G.) "Показатель распространенности фамиллол-дисальбунемической гипеттиростинемии в образцах сыворотки уснижен для исследования щитовидной железы." "Журнал клинической химии" 1991; 37(8): 1430-1431.
- 11 Бантл Дж. П., Ханнингейк Д.Б., Франц И.Д. и др. (Bantle JP, Hunninghake DB, Frantz ID, et al.) "Сравнение эффективности тиреотропин - подавляющих доз D- и L-тироксина в лечении гиперхолестеринемии". "Американский Журнал Медицины" 1984;3:475-481.
- 12 Хеннеси Дж.В. (Hennessey JV). Левотироксин для лечения гипотиреоза. Эндокринный 2017;55(1):6-18.
- 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" 1988 Ноя.;26(11):783-790.

«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

[Логотип: «Рош»]

Сандхофер Штрассе 116 D-68305 Маннхайм

(Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim)

www.roche.com

+800 5505 6606

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

Перевод выполнила переводчик
Латышева Виктория Дмитриевна



Российская Федерация
Город Москва
Пятого октября две тысячи двадцать второго года

Я, Прокошенкова Елена Евгеньевна, нотариус города Москвы, свидетельствую подлинность подписи переводчика Латышевой Виктории Дмитриевны.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 21/86-н/77-2022- 49 - 3-146

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

Е.Е. Прокошенкова



Прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 14 (четырнадцать) листов

Е.Е. Прокошенкова





SEELER & DR. FELLMETH
NOTARE

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

Handwritten signature or mark.

Beglaubigte Ablichtung

Die Übereinstimmung nachstehender Fotokopie mit den Dokumenten wird hiermit beglaubigt.

Mannheim, den 16. SEP. 2022

Handwritten signature of Claudia Seeler.

Claudia Seeler
Notarin in Mannheim



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

«Реагенты в кассете для количественного определения свободного тироксина иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys FT4 IV cobas e analyzers/FT4 4), в вариантах исполнения:

2. Реагенты в кассете для количественного определения свободного тироксина иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys FT4 IV cobas e analyzers/FT4 4), вариант исполнения 300 тестов».

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

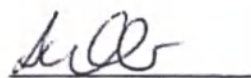
РАЗРАБОТЧИК:

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

Approved by

Roche Diagnostics GmbH

Date: 15 September 2022
i.V.



Andrea Weber
Manager Global Regulatory Affairs

Stamp

Roche Diagnostics GmbH;
Sandhofer Straße 116
D-68305 Mannheim

2022

REF			SYSTEM
09043284190	09043284500	300	cobas e 402 cobas e 801

Русский

Системная информация

Краткое название	ACN (номер теста)
FT4 4	10195

Назначение

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

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

Теоретическое обоснование

Тироксин (Т4) является основным представителем тиреоидных гормонов, которые выделяются в кровь щитовидной железой. Вместе с трийодтиронином (Т3) он играет жизненно важную роль в регулировании скорости метаболизма в организме, оказывает влияние на сердечно-сосудистую систему, рост и обмен веществ в костной ткани, а также важен для нормального развития функций половых желез и нервной системы.¹

Т4 циркулирует в кровяном русле в виде равновесной смеси свободного и связанного с сывороточными белками гормонов. Свободный Т4 (FT4) является несвязанной и биологически активной формой, которая составляет всего 0,03 % от общего количества Т4. Остальной Т4 неактивен и связан с сывороточными белками, такими как тироксинсвязывающий глобулин — ТСГ (75 %), преальбумин (15 %) и альбумин (10 %).^{2,3,4,5}

Преимущество определения свободного Т4 заключается в том, что его уровень не зависит от изменений концентраций и связывающей способности этих сывороточных белков; поэтому дополнительное определение параметра связывания (тест поглощения тиреоидных гормонов, ТСГ) не требуется. Таким образом, свободный Т4 является полезным инструментом в рутинной клинической диагностике функции щитовидной железы. Этот параметр измеряют вместе с ТТГ при подозрениях на нарушения функции щитовидной железы; кроме того, он подходит для мониторинга терапии антигипотиреоидными препаратами.^{1,6,7}

Для оценки уровня свободных тиреоидных гормонов доступно множество методов. В качестве референсного метода для стандартизации иммунологических методов, которые обычно применяются в рутинных диагностических целях, в основном используется прямое измерение FT4 и FT3 посредством равновесного диализа или ультрафильтрации.^{5,7}

В тесте Elecsys FT4 IV для определения уровня свободного тироксина используется Т4-специфичное антитело, меченное рутениевым комплексом^{a)}.

a) Трис(2,2'-бипиридин)рутений(II)-комплекс (Ru(bpy)₃²⁺)

Принцип метода

Принцип конкуренции. Общая продолжительность проведения анализа: 18 минут.

- 1-я инкубация: 9 мкл образца и Т4-специфичное антитело, меченное рутениевым комплексом.
- 2-я инкубация: после добавления биотинилированного Т4 и микрочастиц, покрытых стрептавидином, происходит связывание свободных участков меченого антитела с образованием комплекса гаптен-антитело. Образовавшийся комплекс 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 фотоумножителем.

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

Реагенты — рабочие растворы

Кассета cobas e промаркирована как FT4 4.

- M Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 1 флакон, 13.2 мл: Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 0.72 мг/мл; консервант.
- R1 Анти-Т4-Ат-Ru(bpy)₃²⁺, 1 флакон, 19.7 мл: Моноклональное антитело к Т4 (кроличье), меченное рутениевым комплексом, 75 нг/мл; фосфатный буфер 100 ммоль/л, pH 7.0; консервант.
- R2 Т4-биотин, 1 флакон, 19.7 мл: Биотинилированный Т4 2.5 нг/мл; фосфатный буфер 100 ммоль/л, pH 7.0; консервант.

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 потенциальным 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.

Elecsys FT4 IV

cobas®

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 микрочастиц во время автоматического перемешивания перед использованием.

Стабильность:	
в не вскрытом 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.

Могут быть использованы пробирки для плазмы с разделительным гелем.

Критерий: угловой коэффициент 0.9-1.1 + интерсепт в пределах $\leq \pm 0.6$ пмоль/л + коэффициент корреляции ≥ 0.95 .

Стабильность: 5 дней при 20-25 °C, 7 дней при 2-8 °C, 30 дней 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 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 азида.

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] 09043292190, CalSet FT4 IV, 4 x 1.0 мл
 - [REF] 11731416190, PreciControl Universal, для 4 x 3.0 мл
 - 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: данный метод стандартизирован относительно метода Elecsys FT4 III. Тест Elecsys FT4 III прослеживается до теста Elecsys FT4 II, который в свою очередь прослеживается до теста Enzygum Test FT4, который был стандартизирован с использованием равновесного диализа.^{5,6}

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 упаковки 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 одной серии реагента
- каждые 28 дней при использовании одной и той же упаковки cobas e на анализаторе
- 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.

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 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.

Elecsys FT4 IV

cobas®

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

Расчет

Анализатор автоматически рассчитывает концентрацию аналита в каждом образце в пмоль/л, нг/дл или нг/л.

Коэффициенты пересчета: $\text{пмоль/л} \times 0.077688 = \text{нг/дл}$
 $\text{нг/дл} \times 12.872 = \text{пмоль/л}$
 $\text{пмоль/л} \times 0.77688 = \text{нг/л}$

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.

Эндогенные вещества

Соединение	Испытанная концентрация
Билирубин	≤ 701 мкмоль/л или ≤ 41 мг/дл
Гемоглобин	≤ 0.621 ммоль/л или ≤ 1000 мг/дл
Интралипид	≤ 2000 мг/дл
Биотин	≤ 4912 нмоль/л или ≤ 1200 нг/мл
Ревматоидный фактор	≤ 1200 МЕ/мл
IgG	≤ 7 г/дл
IgA	≤ 1.6 г/дл
IgM	≤ 1 г/дл

Критерий: степень извлечения в пределах ± 0.6 пмоль/л от исходного значения для образцов ≤ 6 пмоль/л и $\pm 10\%$ от исходного значения для образцов > 6 пмоль/л.

Любое воздействие, которое способно повлиять на связывающую способность сывороточных белков, может привести к изменению результатов тестов на FT4 (например, лекарственных препаратов, синдром негипертиреозных заболеваний или семейная дисальбуминемическая гипертироксинемия).^{9,10}

Тест нельзя использовать у пациентов, получающих гипотиреодические средства, содержащие D-T4. Если у таких пациентов необходимо проверить функцию щитовидной железы, сначала следует прекратить применение этих препаратов на 4-6 недель, чтобы восстановились физиологические параметры крови пациента.¹¹

Аутоантитела к гормонам щитовидной железы могут влиять на результаты теста.⁷

Действующие вещества фармацевтических препаратов

In vitro было протестировано 14 широко применяемых действующих веществ фармацевтических препаратов. Влияния на результаты теста не обнаружено. Широко используемые фенилбутазон, итраконазол и ибупрофен не оказывали влияния на результаты при концентрациях ≤ 80 мкг/мл, ≤ 15 мкг/мл и ≤ 109 мкг/мл соответственно.

Кроме того, были испытаны отдельные лекарственные вещества, перечисленные ниже, которые применяются для лечения заболеваний щитовидной железы. Для указанных концентраций влияние на результаты теста не обнаружено. Фуросемид, карбамазепин, фенитоин и левотироксин натрия (L-T4, синтетический левотироксин¹²) в суточной терапевтической концентрации вызывали повышение степени извлечения FT4.

Отдельные лекарственные вещества, применяемые для лечения заболеваний щитовидной железы

Вещество	Исследованная концентрация мкг/мл
Йодид	0.2
Карбимазол	18
Тиамазол	80
Пропилтиоурацил	300

Вещество	Исследованная концентрация мкг/мл
Перхлорат	600
Пропранолол	120
Амиодарон	200
Преднизолон	100
Гидрокортизон	200
Октреотид	0.3
Фуросемид	3.5
Лиотиронин	0.02
Йодид калия (SSKI)	150
Литий	540
Фенитоин	13.5
Карбамазепин	9

Интерференции лекарственных препаратов измерены 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

0.5-100 пмоль/л (определяется по значению предела обнаружения и максимальному значению мастер-калибровки). Значения ниже предела обнаружения отображаются как < 0.5 пмоль/л. Значения выше диапазона измерений отображаются как > 100 пмоль/л.

Нижние пределы измерений

Предел измерения холостой пробы, предел обнаружения и предел количественного определения

Предел измерения холостой пробы = 0.3 пмоль/л

Предел обнаружения = 0.5 пмоль/л

Предел количественного определения = 1.3 пмоль/л

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) внутрिलाбораторной прецизионности $\leq 20\%$.

Разведение

Образцы для определения FT4 нельзя разводить, поскольку T4 в крови присутствует в свободной и связанной с белками формах, которые находятся в равновесии. Изменение концентрации связывающих белков влияет на это равновесие.

Elecsys FT4 IV

cobas®

Ожидаемые значения

11.9–21.6 пмоль/л (0.92–1.68 нг/дл)

Эти значения соответствуют 2.5-му и 97.5-му процентилем результатов, полученных у в общей сложности 150 обследованных клинически здоровых участников (исследование Roche № RD005427, 2021).

Соответствующие нижний и верхний пределы доверительного интервала (95 % ДИ^{а)}) 2.5-го и 97.5-го процентиля:

2.5-й процентиль	95 % ДИ 2.5-го процентиля	97.5-й процентиль	95 % ДИ 97.5-го процентиля	Единица измерения
11.9	10.4–12.3	21.6	19.4–25.8	пмоль/л
0.92	0.81–0.96	1.68	1.51–2.00	нг/дл

Для получения подробной информации о референсных интервалах у детей, подростков и беременных женщин, смотрите в информационный бюллетень "Референсные интервалы для детей и взрослых", английская версия: [REF 04640292](#).

Эта брошюра содержит результаты детального исследования влияния различных факторов на работу щитовидной железы в оптимально подобранной референсной группе взрослых людей. Применялись различные критерии включения в исследование и исключения из него (например, результаты эхографического исследования (объем и плотность щитовидной железы), а также критерии, соответствующие требованиям Национальной академии клинической биохимии – НАКБ).

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

а) ДИ = доверительный интервал

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 пмоль/л	Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность	
		Станд. откл. (SD) пмоль/л	Коеф. вариации (CV) %	Станд. откл. (SD) пмоль/л	Коеф. вариации (CV) %
Сыворотка крови человека 1	1.74	0.0795	4.6	0.130	7.5
Сыворотка крови человека 2	12.2	0.205	1.7	0.321	2.6
Сыворотка крови человека 3	22.6	0.248	1.1	0.546	2.4
Сыворотка крови человека 4	54.2	0.820	1.5	1.58	2.9
Сыворотка крови человека 5	90.3	3.02	3.3	4.20	4.6
PC ^с Universal 1	15.2	0.199	1.3	0.304	2.0
PC Universal 2	40.2	0.548	1.4	0.799	2.0

с) PC = контрольный материал PreciControl

Сравнение методов

а) При сравнении теста Elecsys FT4 IV, [REF 09043284190](#) (анализатор cobas e 801; y), с тестом Elecsys FT4 III, [REF 07976887190](#) (анализатор cobas e 801; x), были получены следующие корреляции (пмоль/л):

Количество исследованных образцов: 121

Регрессия Пассинга — Баблока¹³ Линейная регрессия

$$y = 0.976x + 0.294$$

$$y = 0.954x + 0.674$$

$$r = 0.967$$

$$r = 0.998$$

Концентрации в образцах составляли от 1.18 до 95.4 пмоль/л.

б) При сравнении теста Elecsys FT4 IV, [REF 09043284190](#) (анализатор cobas e 402; y), с тестом Elecsys FT4 IV, [REF 09043284190](#) (анализатор cobas e 801; x), были получены следующие корреляции (пмоль/л):

Количество исследованных образцов: 121

Регрессия Пассинга — Баблока¹³ Линейная регрессия

$$y = 1.048x - 0.184$$

$$y = 1.065x - 0.402$$

$$r = 0.978$$

$$r = 0.999$$

Концентрации в образцах составляли от 1.32 до 93.3 пмоль/л.

Аналитическая специфичность

Была обнаружена перекрестная реактивность с веществами, перечисленными ниже, при концентрациях FT4 около 19.4 и 64.5 пмоль/л:

Реагент для перекрестного связывания	Исследованная концентрация нг/дл	Перекрестная реактивность %
L-T3	50000	0.005
D-T3	50000	0.003
rT3	190000	0.002
3-йод-L-тирозин	10000000	0.000
3,5-дийод-L-тирозин	10000000	0.000
3,3',5'-трийодтироуксусная кислота	100000	0.000
3,3',5,5'-тетрайодтироуксусная кислота	100000	0.003

Список литературы

- Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, et al. Williams Textbook of Endocrinology. Saunders Elsevier, Philadelphia, 12th edition, 2011, chapter 10, p. 301-311.
- Robbins J, Rall JE. The interaction of thyroid hormones and protein in biological fluids. Recent Prog Horm Res 1957;13:161-208.
- Oppenheimer JH. Role of plasma proteins in the binding, distribution and metabolism of the thyroid hormones. N Engl J Med 1968;278(21):1153-1162.
- DeGroot LJ, Larsen PR, Hennemann G. Transport of thyroid hormone and cell uptake. The thyroid and its diseases. Wiley and Sons, New York, 1984:62-65.
- Ekins RP. Measurement of free hormones in blood. Endocr Rev 1990;11(1):5-46.
- Wu AHB. Tietz Clinical Guide To Laboratory Tests. Saunders Elsevier, Philadelphia, 4th edition, 2006, section II, p. 1046-1048.
- Brent GA. Thyroid Function Testing. Springer, Berlin, 1st edition, 2010, chapter 5, p. 86-101.
- Ekins RP, Ellis SM. The radioimmunoassay of free thyroid hormones in serum. In Robbins J, Braverman LE (eds). Thyroid research, Proceedings of the Seventh International Thyroid Conference, Boston. Amsterdam, Excerpta Medica 1975:597.

Elecsys FT4 IV

cobas®

- 9 Wada N, Chiba H, Shimizu C, et al. A novel missense mutation in codon 218 of the albumin gene in a distinct phenotype of familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia in a Japanese kindred. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(10):3246-3250.
- 10 Arevalo G. Prevalence of familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia in serum samples received for thyroid testing. *Clin Chem* 1991;37(8):1430-1431.
- 11 Bantle JP, Hunninghake DB, Frantz ID, et al. Comparison of effectiveness of thyrotropin-suppressive doses of D- and L-thyroxine in treatment of hypercholesterolemia. *Am J Med* 1984;77(3):475-481.
- 12 Hennessey JV. The emergence of levothyroxine as a treatment for hypothyroidism. *Endocrine* 2017;55(1):6-18.
- 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.

Для получения дополнительной информации обо всех необходимых компонентах (если они доступны в вашей стране), обращайтесь к руководству оператора конкретного анализатора, соответствующим инструкциям и инструкциям для соответствующих приложений.

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.

О любом серьезном происшествии, связанном с изделием, необходимо сообщить производителю и в компетентный орган государства — члена ЕС, в котором находится пользователь и/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, удаления или изменения отображаются на индикаторе изменений в полях.

© 2021, Roche Diagnostics

CE 0123



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

+900 5505 6606



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

Показания

Иммунотест для *in vitro* диагностики. Предназначен для количественного определения свободного тироксина в сыворотке и плазме крови человека.

Электрохемилуминесцентный иммунотест ECLIA предназначен для использования на иммунохимических анализаторах cobas e.

Противопоказания

Не применимо. Изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Побочные действия

Не применимо, тест предназначен для лабораторной диагностики.

Аналитическая чувствительность

Аналитическая чувствительность: не более 0,5 пмоль/л.

Линейность

Диапазон линейности от 0.5 пмоль/л до 100 пмоль/л с углом наклона 1.00 ± 0.10

Воспроизводимость

Максимально допустимый коэффициент вариации не более 8%

Тест на открытие

Восстановление смешанного образца в пределах диапазона 90–110 %.

Интерсепт

Интерсепт	Диапазон концентраций
	нг/мл
80%	1,05 – 2,76
50%	3,83 – 7,06
20%	9,92 – 30,3

pH (при 25 °C)

R1	6,8 – 7,2
R2	6,9 – 7,1
M	$7,4 \pm 0,05$

Плотность

R1	0,913– 1,115 г/см ³
R2	0,914– 1,117 г/см ³
M	$1,01 \text{ г/см}^3 \pm 5\%$

Срок годности

Хранить при 2-8 °C. Срок хранения невскрытого набора реагентов и калибраторов – до конца срока годности, максимально 15 мес. Дату изготовления см. на упаковке.

Комплект поставки

Реагенты в кассете для количественного определения свободного тироксина иммунохемилуминесцентным методом в сыворотке и плазме крови на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys FT4 IV cobas e analyzers/FT4 4), вариант исполнения 300 тестов.

Продукция компании «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ"), обязательно снабжена инструкцией по применению. Инструкция по применению предоставляется пользователю отдельно. Печатная версия инструкции по применению не вложена физически в состав каждой упаковки изделия, при этом она печатается отдельно и предоставляется пользователю вместе с отгрузочными документами и иными. Дополнительно, пользователь всегда имеет возможность скачать

инструкцию на нужном языке с сайта, ссылка на который указана на упаковке медицинского изделия.

Для получения дополнительного экземпляра печатной версии инструкции по применению необходимо обратиться 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.

Для получения электронной версии инструкции необходимо перейти на сайт, указанный на маркировке изделия, выбрать интересующий каталожный номер изделия и использовать ту версию инструкции, которая предназначена для использования на территории РФ (в наименовании такой версии указано «RU»)

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 13,2 мл, флакон с черной крышкой – R1, объем реагента во флаконе 19,7 мл, флакон с черной крышкой – R2, объем реагента во флаконе 19,7 мл.

Параметры кассеты с реагентами:

Материал: Полипропилен

Размеры (длина x ширина x высота): $78 \text{ мм} \pm 10\% \times 22 \text{ мм} \pm 10\% \times 110 \text{ мм} \pm 10\%$

Объем пустого флакона (максимальная вместимость флакона): $26 \text{ мл} \pm 10\%$

Толщина стенки флакона: $0,75 \text{ мм} \pm 10\%$

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.

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

Длина x ширина x высота[мм]: $25,8 \pm 10\% \times 21,8 \pm 10\% \times 28,8 \pm 10\%$

Все размерные допуски выполнены согласно ISO 2768-mk, ISO 8015 и DIN 16901-150.

Вторичная упаковка: картонная коробка (размеры (длина x ширина x высота): $95 \text{ мм} \pm 10\% \times 34 \text{ мм} \pm 10\% \times 114 \text{ мм} \pm 10\%$).

Вес: $137 \text{ г} \pm 10\%$

Маркировка

В соответствии с Регламентами EC Roche Diagnostics использует следующие символы и знаки:

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

Символ	Определение	Символ	Определение
	Внимание, см. инструкцию по применению		Только для диагностики <i>in vitro</i>
	Номер по каталогу		Номер лота
	Производитель		Срок годности
	Знак CE с кодом нотифицирующего органа		Содержимое
	Глобальный номер предмета торговли		Дата производства
	Температурные ограничения		Содержит достаточно для испытаний
	Хранить вертикально		QR-код
	Уникальный идентификатор товара		Знак опасности: Внимание. Опасность

8. ACN (Номер кода приложения)
9. Содержит достаточно для 300-испытаний
10. Температурные ограничения
11. Код опасности: H317
12. Знак опасности: Внимание. Опасность
13. Условное обозначение способа хранения: какая из сторон должна быть сверху
14. Логотип изготовителя

Макет маркировки на русском языке

Реагенты в кассете для количественного определения свободного тироксина иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys FT4 IV cobas e analyzers/FT4 4), вариант исполнения 300 тестов.

Регистрационное удостоверение № РЗН 2019/9060 от _____
Срок годности см. на упаковке
Температура хранения см. на упаковке
Номер лота см. на упаковке

Производитель: «Roche Diagnostics GmbH» ("Рох Диагностикс 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 «Рох Диагностика Рус» (ООО «Рох 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

Инструкция по применению на русском языке на бумажном носителе предоставляется отдельно (для запроса необходимо обратиться к уполномоченному представителю на территории РФ, контакты см. выше)

Кат. номер 09043284190

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 300-испытаний
8. Предупреждение только для использования *in vitro*
9. CE-маркировка с кодом нотифицирующего органа
10. Температурные ограничения
11. Предупреждение: см. инструкцию по применению ссылка на ресурс с эксплуатационной документацией
12. Знак опасности: Внимание. Опасность
13. QR-код
14. Условное обозначение способа хранения: какая из сторон должна быть сверху (TOP)
15. Условное обозначение: Глобальный номер предмета торговли (GTIN)
16. Уникальный идентификатор товара
17. Номер лота
18. Срок годности
19. Дата производства
20. Логотип изготовителя

Маркировка кассеты с реагентом

1. Наименование
2. Номер по каталогу
3. Содержимое
4. QR-код
5. Предупреждение только для использования *in vitro*
6. Номер лота
7. Срок годности

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» ("Рох Диагностикс 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

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

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 свободного тироксина иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys FT4 IV cobas e analyzers/FT4 4), 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» ("Рох Диагностикс 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» ("Рох Диагностикс ГмбХ")) гарантирует, что Реагенты в кассете для количественного определения свободного тироксина иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys FT4 IV cobas e analyzers/FT4 4), в вариантах исполнения, соответствуют спецификациям, заявленным на этикетке. Производитель несет ответственность за работу изделий только в случае их правильного использования в соответствии с инструкцией, а также соблюдения правил хранения и транспортировки.

Изделия должны использоваться только до истечения срока годности, который указан на упаковке.

НАСТОЯЩАЯ ОГРАНИЧЕННАЯ ГАРАНТИЯ ЗАМЕНЯЕТ СОБОЙ ИНЫЕ ГАРАНТИИ, ОДНОЗНАЧНО ВЫРАЖЕННЫЕ ИЛИ ПОДРАЗУМЕВАЕМЫЕ, ВКЛЮЧАЯ ЛЮБУЮ ПОДРАЗУМЕВАЕМУЮ ГАРАНТИЮ ПРИГОДНОСТИ ДЛЯ КОММЕРЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИЛИ ДЛЯ ЛЮБОЙ ИНОЙ ЦЕЛИ. КОМПАНИЯ ROCHE DIAGNOSTICS GmbH NE

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 «Рох Диагностика Рус» (ООО «Рох 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:

cobas e 801:

- Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа "cobas" (cobas) в различных конфигурациях, с принадлежностями, вариант исполнения: "cobas 8000" (cobas 8000), производства "Рох Диагностикс ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № ФСЗ 2012/12764 (состоит из модулей cobas e502/701/702 и cobas e602/e801)

- Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа "cobas" (cobas) в различных конфигурациях, с принадлежностями, вариант исполнения: "cobas pro" (cobas pro), регистрационное удостоверение № ФСЗ 2012/12764, производства "Рох Диагностикс ГмбХ", Германия, (состоит из модулей cobas e503 и cobas e801)

cobas e 402:

- Платформа модульная «cobas пьюр» для проведения иммунологических и фотометрических анализов, с принадлежностями (cobas® pure integrated solutions), производства "Рох Диагностикс ГмбХ", Германия (состоит из модулей cobas e303, e402)

Используется совместно с:

Набор калибраторов для количественного определения свободного тироксина иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (CalSet FT4 IV cobas e analyzers), регистрационное удостоверение № РЗН 2019/9061, производства "Рох Диагностикс 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: 16 сентября 2022 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

09043284500V1.0

Elecsys FT4 IV

Текст на русском языке Инструкции по применению на медицинское изделие: «Реагенты в кассете для количественного определения свободного тироксина иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys FT4 IV cobas e analyzers/FT4 4), в вариантах исполнения:

2. Реагенты в кассете для количественного определения свободного тироксина иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys FT4 IV cobas e analyzers/FT4 4), вариант исполнения 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: 15 сентября 2022 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)]

2022

«Рош Диагностикс ГмбХ»; Сандхофер Штрассе 116; 68305 Маннхайм (Roche Diagnostics GmbH; Sandhofer Strasse 116; 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 Haberdar); Клеменс Шмид (Clemens Schmid)

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

Список литературы

- 1 Кроненберг Х.М., Мелмед С., Полонский К.С. и др. (Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, et al.) Учебник "Эндокринология по Вильямсу". Издательство Saunders Elsevier, Филадельфия, 12-е издание, 2011, глава 10. с. 301-311.
- 2 Роббинс Дж., Рейл Дж. Е. (Robbins J, Rail JE.) "Взаимодействие гормонов щитовидной железы и белка в биологических жидкостях". Журнал "Новые материалы гормональных исследований", 1957;13:161-208.
- 3 Оппенгеймер Дж. Х. (Oppenheimer JH.) "Роль белков плазмы в связывании, распределении и метаболизме гормонов щитовидной железы". "Английский Журнал Медицины" 1968; 278(21):1153-1162.
- 4 ДеГроот Л.Дж., Ларсен П.Р., Хеннеман Г. (DeGroot LJ, Larsen PR, Hennemann G.) "Транспорт гормонов щитовидной железы и поглощения клеток. Щитовидная железа и ее заболевания." Издательство Wiley and Sons, Нью-Йорк, 1964: 62-65.
- 5 Экинс Р.П. (Ekins RP). "Измерение свободных гормонов в крови". Журнал "Обзорные эндокринологии" 1990;11(1):5-46.
- 6 Ву А.Х.Б. (Wu ANB). "Клиническое руководство Титца по лабораторным исследованиям". Издательство Saunders Elsevier, Филадельфия. 4-е издание. 2006, раздел II, с. 1046-1048.
- 7 Брент Г.А. (Brent GA.) "Тестирование функции щитовидной железы", Издательство Springer, Берлин, 1-е издание, 2010, глава 5, стр. 86-101.
- 8 Экинс Р.П., Эллис С.М. (Ekins RP, Ellis SM). "Радиоиммунологическое исследование свободных гормонов щитовидной железы в сыворотке крови". В сборнике: Под редакцией Роббинс Дж., Браверман Л.Е. (Robbins J, Braverman LE) "Исследования щитовидной железы. Материалы седьмой международной конференции по проблемам щитовидной железы", Бостон, Амстердам, изд. Excerpta Medica 1975:597.
- 9 Вада Н., Чибэ Х., Шимизу С. (Wada N, Chiba H, Shimizu C) и др. "Неизвестная бессмысленная мутация в кодоне 218 гена альбумина в отдельном фенотипе наследственного неальбуминового повышения содержания гормонов щитовидной железы в крови в японских семьях". "Журнал клинической эндокринологии и метаболизма" 1997;82(10):3246-3250.
- 10 Аревало Г. (Arevalo G.) "Показатель распространенности фамиллол-дисальбунемической гипетлиростинемии в образцах сыворотки уснижен для исследования щитовидной железы." "Журнал клинической химии" 1991; 37(8): 1430-1431.
- 11 Бантл Дж. П., Ханнингейк Д.Б., Франц И.Д. и др. (Bantle JP, Hunninghake DB, Frantz ID, et al.) "Сравнение эффективности тиреотропин - подавляющих доз D- и L-тироксина в лечении гиперхолестеринемии". "Американский Журнал Медицины" 1984;3:475-481.
- 12 Хеннеси Дж.В. (Hennessey JV). Левотироксин для лечения гипотиреоза. Эндокринный 2017;55(1):6-18.
- 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" 1988 Ноя.;26(11):783-790.

«Рош Диагностикс 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 выполнила переводчик
Латышева Виктория Дмитриевна



Российская Федерация
Город Москва
Пятого октября две тысячи двадцать второго года

Я, Прокошенкова Елена Евгеньевна, нотариус города Москвы, свидетельствую подлинность подписи переводчика Латышевой Виктории Дмитриевны.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 21/86-н/77-2022- 49-8152

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

Е.Е. Прокошенкова



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

Е.Е. Прокошенкова

