



SEELER & DR.FELLMETH
NOTARE

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

Beglaubigte Ablichtung

Die Übereinstimmung nachstehender Fotokopie mit dem Original wird hiermit
beglaubigt.

Mannheim, den 08. JULI 2022

Claudia Seeler
Notarin in Mannheim



Elecsys Calcitonin

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

(INSTRUCTION FOR USE)

НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ

«Реагенты в кассете для количественного определения кальцитонина иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys Calcitonin cobas e analyzers), в вариантах исполнения:

2. Реагенты в кассете для количественного определения кальцитонина иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys Calcitonin cobas e analyzers / НСТ)»
производства Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

РАЗРАБОТЧИК:

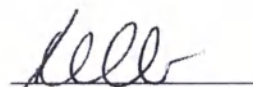
Roche Diagnostics GmbH, "Рош Диагностикас ГмбХ", Германия.
Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

Approved by

Roche Diagnostics GmbH

Date: 30 June 2022

i.V.



Andrea Weber

Subchapter Lead International Regulatory Operations

Stamp

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Straße 116
D-68305 Mannheim

2022

Roche Diagnostics GmbH; Sandhofer Straße 116; 68305 Mannheim; Telefon +496217590; Telefax +496217592890

Sitz der Gesellschaft: Mannheim - Registergericht: AG Mannheim HRB 3962 - Geschäftsführung: Claus Haberdar; Clemens Schmid -
Aufsichtsratsvorsitzender: Dr. Thomas Schinecker

REF			SYSTEM
09005676190	09005676500	100	cobas e 402 cobas e 801

Русский

Системная информация

Краткое название	ACN (номер теста)
hCT	10191

Назначение

Иммунотест для *in vitro* диагностики. Предназначен для количественного определения кальцитонина человека (тиреокальцитонина) в сыворотке и плазме крови человека. Определение кальцитонина используется в качестве вспомогательного метода при диагностике и лечении заболеваний, связанных со щитовидной железой и паращитовидными железами, включая рак и гиперпаратиреоз, в сочетании с другими данными клинических и лабораторных исследований.

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

Теоретическое обоснование

Кальцитонин человека (hCT) представляет собой пептидный гормон, состоящий из 32 аминокислот с молекулярной массой 3418 Да, вырабатываемый главным образом парафолликулярными С-клетками щитовидной железы.¹ Он метаболизируется в печени и почках и регулируется уровнем кальция в сыворотке крови. Физиологически hCT оказывает влияние на метаболизм кальция и фосфора. Он является ингибитором резорбции костной ткани, предотвращающий потерю костной массы во время кальциевого стресса (например, при беременности, лактации и росте).^{2,3}

Уровни hCT в сыворотке крови относительно высокие у младенцев, быстро снижаются и относительно стабильны у детей и взрослых. В целом уровень hCT в сыворотке крови выше у мужчин, чем у женщин; курение может привести к повышению уровня кальцитонина в сыворотке крови.^{4,5,6}

Наиболее известным клиническим синдромом, связанным с нарушением гиперсекреции hCT, является медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ), опухоль из секретирующих кальцитонин клеток щитовидной железы, которая составляет 5-10 % всех видов рака щитовидной железы. 75-80 % случаев возникает эпизодически, а остальные встречаются при аутосомно-доминантных заболеваниях, при которых МРЩЖ является одним из клинических признаков синдрома множественных эндокринных неоплазий (МЭН) 2-го типа и семейного МРЩЖ. Рекомендации по ведению пациентов с МРЩЖ были разработаны Американской тиреоидологической ассоциацией и указывают на необходимость измерения кальцитонина при стратификации риска/выборе лечения при МРЩЖ, а также при оценке и лечении после тиреоидэктомии.^{7,8} Данные рекомендации были одобрены Европейской тиреоидологической ассоциацией и признаны Европейской группой экспертов для рутинного измерения уровня кальцитонина в сыворотке крови у пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы.⁹ Умеренно повышенный уровень кальцитонина может являться ложноположительным либо по техническим причинам, либо при наличии других редких патологических состояний (например, других нейроэндокринных опухолей, гиперпаратиреоза, почечной недостаточности и т. д.). Поэтому Европейская группа экспертов рекомендует пациентам с повышенным уровнем базального кальцитонина пройти стимулирующий тест либо путем инъекции пентагастрина, либо путем быстрой инфузии кальция. Большинство пациентов с МРЩЖ реагируют значительным повышением уровня hCT при стимуляции.^{10,11}

В тесте Elecsys Calcitonin используются мышиные моноклональные антитела, меченные рутениевым комплексом^{a)}, специфичные к hCT.

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

Принцип метода

Принцип «сэндвича». Общая продолжительность анализа: 18 минут.

- 1-я инкубация: 30 мкл образца, биотинилированное моноклональное hCT-специфичное антитело, и моноклональное hCT-специфичное антитело, меченое рутениевым комплексом, вступают в реакцию с формированием сэндвич-комплекса.
- 2-я инкубация: После добавления микрочастиц, покрытых стрептавидином, образовавшийся комплекс связывается с твердой фазой посредством взаимодействия биотина и 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 hCT.

- M Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 1 флакон, 5.8 мл: Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 0.72 мг/мл; консервант.
- R1 Анти-hCT-Ат-биотин, 1 флакон, 7.2 мл: биотинилированное моноклональное антитело к hCT (мышинное) 1.50 мг/л; фосфатный буфер 100 ммоль/л, pH 7.2; консервант.
- R2 Анти-hCT-Ат-Ru(bpy)₃²⁺, 1 флакон, 7.2 мл: моноклональное антитело к hCT (мышинное), меченное рутениевым комплексом 1.0 мг/л; фосфатный буфер 100 ммоль/л, pH 7.2; 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.

Elecsys Calcitonin

cobas®

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 реагента

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: степень извлечения с суммарным отклонением $\leq \pm 2.0$ пг/мл от исходного значения при концентрациях ≤ 10 пг/мл; степень извлечения в пределах ± 20 % от исходного значения при концентрациях > 10 пг/мл и угловой коэффициент 0.9-1.1 + интерсепт в пределах $\leq \pm 0.6$ пг/мл + коэффициент корреляции ≥ 0.95 .

Стабильность на протяжении 4 часов при 20-25 °C, 1 день при 2-8 °C, 24 месяцев при -20 °C (± 5 °C). Замораживать только один раз.

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 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 (но не предоставляемые) материалы

- [REF] 09005684190, Calcitonin CalSet, для 4 x 1.0 мл
- [REF] 05618860190, PreciControl Varia, для 4 x 3.0 мл
- [REF] 07299010190, Универсальный разбавитель Diluent MultiAssay, 45.2 мл для разведения образцов
- Общее лабораторное оборудование
- Анализатор **cobas e**

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

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

Анализ

Для получения оптимальных результатов исследования строго следуйте указаниям настоящей инструкции применительно к используемому анализатору. Подробную информацию по работе с анализатором можно найти в соответствующем Руководстве пользователя.

Перемешивание микрочастиц перед использованием происходит автоматически.

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

Калибровка

Стандартизация: Данный метод стандартизирован относительно Международного Референсного Стандарта ВОЗ 89/620 IRP.

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 кассеты **cobas e** на анализаторе).

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

Рекомендуется обновлять калибровку следующим образом:

- каждые 12 недель при использовании одной серии реагента
- каждые 28 дней при использовании одной и той же кассеты **cobas e** на анализаторе
- в соответствии с требованиями: например, данными контроля качества за пределами установленных пределов

Контроль качества

Для контроля качества используйте PreciControl Varia.

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.

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

Расчет

Анализатор автоматически рассчитывает концентрацию аналита в каждой пробе, в пг/мл или пмоль/л (на выбор).

Коэффициенты пересчета: $\text{пг/мл} \times 0.2926 = \text{пмоль/л}$
 $\text{пмоль/л} \times 3.4176 = \text{пг/мл}$

Ограничения – интерференция

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

Эндогенные вещества

Соединение	Испытанная концентрация
Билирубин	$\leq 1128 \text{ мкмоль/л}$ или $\leq 66 \text{ мг/дл}$
Гемоглобин	$\leq 0.124 \text{ ммоль/л}$ или $\leq 200 \text{ мг/дл}$
Интралипид	$\leq 2000 \text{ мг/дл}$
Биотин	$\leq 4912 \text{ нмоль/л}$ или $\leq 1200 \text{ нг/мл}$
Ревматоидный фактор	$\leq 1200 \text{ МЕ/мл}$
IgG	$\leq 4 \text{ г/дл}$
IgA	$\leq 0.7 \text{ г/дл}$
IgM	$\leq 0.4 \text{ г/дл}$

Критерий: для концентраций 0.5-10 пг/мл отклонение составляет $\leq 1 \text{ пг/мл}$. Для концентраций $> 10 \text{ пг/мл}$ отклонение составляет $\leq 10 \%$.

Не обнаружено эффекта высокой дозы (хук-эффект) при концентрациях hCT до 1 мкг/мл.

Действующие вещества фармацевтических препаратов

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

Кроме того, были испытаны отдельные лекарственные вещества, перечисленные ниже, которые применяются для лечения заболеваний щитовидной железы. Влияния на результаты теста не обнаружено.

Отдельные лекарственные вещества, применяемые для лечения заболеваний щитовидной железы

Лекарственное вещество	Исследованная концентрация мкг/мл
Йодид	0.2
Левотироксин	0.25
Карбимазол	30
Тиамазол	16
Пропилтиоурацил	60
Перхлорат	2000

Лекарственное вещество	Исследованная концентрация мкг/мл
Пропранолол	240
Амидарон	200
Преднизолон	100
Гидрокортизон	200
Флуокортолон	100
Октреотид	0.3

Критерий: степень извлечения в пределах $\pm 10 \%$ от исходного значения.

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**

0.5-2000 пг/мл (определяется по значению предела обнаружения и максимальному значению референсной калибровочной кривой). Значения ниже предела обнаружения определяются как $< 0.5 \text{ пг/мл}$. Значения выше диапазона измерений определяются как $> 2000 \text{ пг/мл}$ (или до 200000 пг/мл для образцов, разведенных в 100 раз).

Нижние пределы измерения

Предел измерения холостой пробы, предел обнаружения и предел количественного определения

Предел измерения холостой пробы = 0.3 пг/мл

Предел обнаружения = 0.5 пг/мл

Предел количественного определения = 1 пг/мл

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

Предел измерения холостой пробы - значение 95% 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 - это самая низкая концентрация аналита, которую можно измерить с межлабораторной прецизионностью $CV \leq 20 \%$.

Разведение

Образцы с концентрациями hCT выше диапазона измерений можно развести дилуентом Diluent MultiAssay. Рекомендованное соотношение для разведения 1:100 (разведение осуществляется либо автоматически анализаторами, либо вручную). Концентрация разведенного образца должна составлять $\geq 20 \text{ пг/мл}$.

После ручного разведения необходимо умножить полученный результат на коэффициент разведения.

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

Elecsys Calcitonin

cobas®

Ожидаемые значения

Верхние пределы диапазонов нормальных значений приводятся как 97.5^я перцентиль.

Группа пациентов	N	97.5 ^я перцентиль	Нижний предел 95 % CI ^{b)}	Верхний предел 95% CI
Практически здоровые женщины	193	6.40 пг/мл	5.17 пг/мл	9.82 пг/мл
Практически здоровые мужчины	162	9.52 пг/мл	8.31 пг/мл	14.3 пг/мл

b) CI = доверительный интервал

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

Технические характеристики

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

Воспроизводимость (прецизионность)

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

Анализаторы cobas e 402 и cobas e 801					
Образец	Среднее значение пг/мл	Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность	
		Станд. откл. (SD) пг/мл	Козф. вариации (CV) %	Станд. откл. (SD) пг/мл	Козф. вариации (CV) %
Сыворотка крови человека 1	1.14	0.040	3.5	0.054	4.7
Сыворотка крови человека 2	10.3	0.200	1.9	0.253	2.5
Сыворотка крови человека 3	64.2	2.30	3.6	2.47	3.8
Сыворотка крови человека 4	1021	18.5	1.8	25.6	2.5
Сыворотка крови человека 5	1905	30.8	1.6	101	5.3
PreciControl Varia 1	9.79	0.139	1.4	0.173	1.8
PreciControl Varia 2	88.5	1.16	1.3	1.74	2.0

Сравнение методов

а) При сравнении теста Elecsys Calcitonin, [REF] 09005676190 (анализатор cobas e 801; y), с тестом Elecsys Calcitonin, [REF] 07027044190 (анализатор cobas e 801; x), были получены следующие корреляции (пг/мл):

Количество исследованных образцов: 124

Регрессия Пассинга — Баблока¹² Линейная регрессия

$$y = 1.02x + 0.430$$

$$y = 1.01x - 1.23$$

$$r = 0.983$$

$$r = 0.999$$

Концентрации в образцах составляли от 0.572 до 1913 пг/мл.

б) При сравнении теста Elecsys Calcitonin, [REF] 09005676190 (анализатор cobas e 402; y), с тестом Elecsys Calcitonin,

[REF] 09005676190 (анализатор cobas e 801; x), были получены следующие корреляции (пг/мл):

Количество исследованных образцов: 127

Регрессия Пассинга — Баблока¹² Линейная регрессия

$$y = 1.00x - 0.024$$

$$y = 0.995x + 2.15$$

$$r = 0.984$$

$$r = 1.00$$

Концентрации в образцах составляли от 0.693 до 1996 пг/мл.

Аналитическая специфичность

Была обнаружена перекрестная реактивность с веществами, перечисленными ниже, при концентрациях hCT около 8 пг/мл:

Реагент для перекрестного связывания	Исследованная концентрация нг/мл	Перекрестная реактивность %
Кальцитонин лосося	100	0.000
Кальцитонин свиньи	500	0.000
Кальцитонин курицы	500	0.000
ACTH (1-39) человека	100	0.000
C-пептид	40000	0.000
Пептид, кодируемый геном кальцитонина	1000	0.000
ПТГ (1-84) человека	150	0.000
ТТГ	175	0.000
Инсулин	33500	0.000
Пролактин	1000	0.000
Гастрин I	2000	0.000
Элкатонин	100000	0.000
Катакальцин	40000	0.000

Список литературы

- Zaidi M, Moonga BS, Bevis PJ, et al. Expression and function of the calcitonin gene products. Vit Horm 1991;46:87-164.
- Inzerillo AM, Zaidi M, Huang CL. Calcitonin: physiological actions and clinical applications. J Pediatr Endocrinol Metab 2004;17(7):931-940.
- Austin LA, Heath H 3rd. Calcitonin: physiology and pathophysiology. New Engl J Med 1981;304(5):269-278.
- Mitchell DM, Jüppner H. Regulation of calcium homeostasis and bone metabolism in the fetus and neonate. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2010;17:25-30.
- Machens A, Hoffmann F, Sekulla C, et al. Importance of gender-specific calcitonin thresholds in screening for occult sporadic medullary thyroid cancer. Endocr Relat Cancer 2009;16:1291-1298.
- d'Herbomez M, Caron P, Bauters C, et al. Reference range of serum calcitonin levels in humans: influence of calcitonin assays, sex, age, and cigarette smoking. Eur J Endocrinol 2007;157(6):749-755.
- Kloos RT, Eng C, Evans DB, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. Thyroid 2009;19(6):565-612.
- Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. Thyroid 2015;25(6):567-610.
- Elisei R, Romei C. Calcitonin estimation in patients with nodular goiter and its significance for early detection of MTC: European comments to the guidelines of the American Thyroid Association. Thyroid Res 2013;6(Suppl 1):S2.
- Kratzsch J, Petzold A, Raue F, et al. Basal and stimulated calcitonin and procalcitonin by various assays in patients with and without medullary thyroid cancer. Clin Chem 2011;3:467-474.

Elecsys Calcitonin

cobas®

- 11 Kudo T, Miyauchi A, Ito Y, et al. Serum calcitonin levels with calcium loading tests before and after total thyroidectomy in patients with thyroid diseases other than medullary thyroid carcinoma. *Endocr J* 2011;58(3):217-221.
- 12 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 более подробной информации обращайтесь к Руководству оператора соответствующих анализаторов и инструкциям по применению ко всем необходимым компонентам, используемым в работе.

Точка в данной инструкции всегда используется для разделения десятичных разрядов, чтобы отметить границу между целыми и дробными частями десятичного числа. Разделители для групп разрядов не используются.

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

Сводный отчет о безопасности и технических характеристиках представлен по ссылке:

<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

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.

© 2022, 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 кальцитонина человека (тиреокальцитонина) в сыворотке и плазме крови человека. Определение кальцитонина используется в качестве вспомогательного метода при диагностике и лечении заболеваний, связанных со щитовидной железой и парашитовидными железами, включая рак и гиперпаратиреоз, в сочетании с другими данными клинических и лабораторных исследований. Электрохемилюминесцентный иммунотест "ECLIA" предназначен для использования на иммунохимических анализаторах cobas e.

Противопоказания

Не применимо. Медицинское изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Побочные действия

Не применимо. Медицинское изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Аналитическая чувствительность

Аналитическая чувствительность не более 0,5 пг/мл.

Линейность

Допустимое отклонение от линейности в диапазоне концентраций > 5 пг/мл. в пределах 90-110%.

Воспроизводимость

Максимально допустимый коэффициент вариации не более 10%.

Тест на открытие

Открытие образца смешанных в равных объемах калибратора 1 и 2 соответствует критерию приемлемости 90-110 %.

Интерсепт

Интерсепт	Диапазон концентраций, пг/мл
20 %	200–500
50 %	900–1300
80 %	1500–1900

pH

R1	7,1 - 7,3 (25 °C)
R2	7,1 - 7,3 (при 25 °C)
M	7,4 ± 0,05

Плотность

R1	0,917-1,121 г/см ³
R2	0,917-1,121 г/см ³
M	1,01 г/см ³ ± 5% (при 20 °C)

Срок годности

Срок хранения не вскрытой кассеты – до истечения указанного срока годности, максимально 15 мес. с даты изготовления. Дату изготовления см. на упаковке.

Комплект поставки

В комплект поставки входят:

Реагенты в кассете для количественного определения кальцитонина иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys Calcitonin cobas e analyzers / HCT)

Продукция Рош, обязательно снабжена инструкцией по применению. Инструкция по применению 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 100 тестов.

Кассета разделена на три отделения (флакона): флакон с прозрачной крышкой – M, объем реагента во флаконе 5,8 мл, флакон с черной крышкой – R1, объем реагента во флаконе 7,2 мл, флакон с черной крышкой - R2, объем реагента во флаконе 7,2 мл.

Параметры кассеты с реагентами

Материал: Полипропилен

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

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

Толщина стенки флакона: 0,75 мм ± 10%

Тип размещения на приборе: крепится в специальных пазах на анализаторе

Метод забора реагента из кассеты: аспирация

Габаритные размеры крышек флаконов (Флакон с реагентом M (прозрачная крышка), Флакон с реагентом R1 (черная крышка), Флакон с реагентом R2 (черная крышка)):

Длина (всей крышки) 25,8 мм ±10%

Ширина (всей крышки) 21,8 мм ±10%

Высота (всей крышки) 28,8 мм ±10%

Вторичная упаковка: картонная коробка (размеры (длина x ширина x высота): 95 мм ±10% x 34 мм ±10% x 114 мм ±10%.

Вес: 106 г ±10%

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

Маркировка

Этикетки и процесс маркировки соответствуют серийным стандартам EN ISO 18113, EN ISO 15223-1.

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>
	Каталожный номер		Номер лота
	Производитель		Срок годности
	СЕ-маркировка с указанием номера сертификационного органа		Содержимое
	Глобальный номер предмета торговли		Дата изготовления
	Температурный диапазон		Содержимого достаточно для проведения n-количества тестов
	Хранить вертикально		QR – код
	Уникальный идентификатор товара		

Маркировка картонной упаковки

- Наименование
- Каталожный номер
- Содержимое
- Содержимого достаточно для проведения 100 тестов
- Название и адрес производителя
- Страна производства
- Коды опасности (H317, P261, P272, P280, P333+P313, P362+P364, P501)
H317 – может вызывать аллергическую реакцию
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.
P333 + P313 При появлении раздражения кожи или сыпи: Обратиться за медицинской консультацией / помощью.
P362 + P364 Снимите загрязненную одежду и постирайте ее перед следующим использованием.
P501 Утилизировать содержимое/контейнер на соответствующем заводе по утилизации отходов.
- Знак: Опасность для здоровья
- Только для диагностики *in vitro*
- СЕ-маркировка с указанием номера сертификационного органа
- Температурный диапазон
- Предупреждение: см. инструкцию по применению, ссылка на ресурс с эксплуатационной документацией
- Номер лота
- Срок годности
- Дата производства
- Условное обозначение способа хранения: какая из сторон должна быть сверху
- QR – код
- Уникальный идентификатор товара (UDI)
- Глобальный номер предмета торговли (GTIN)
- Логотип изготовителя

Маркировка кассеты с реагентами

- Наименование
- Каталожный номер
- Состав
- ACN (номер теста)
- Номер лота
- Срок годности
- Температурный диапазон
- Только для диагностики *in vitro*
- QR-код
- Коды опасности: H317 При контакте с кожей может вызывать аллергическую реакцию.
- Знак: Опасность для здоровья

12. Логотип изготовителя

Макет маркировки на русском языке

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.

Реагенты в кассете для количественного определения кальцитонина иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys Calcitonin cobas e analyzers / ИХТ)

Регистрационное удостоверение № РЗН 2018/6744 от _____

Срок годности см. на упаковке

Температура хранения см. на упаковке

Номер лота см. на упаковке

Производитель: «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ"), Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany, Германия

Изделие предназначено только для диагностики *in vitro*

Уполномоченный представитель производителя на территории РФ:

Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус»

(ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2

Тел: +7 495 229-69-99, факс: +7 495 229-62-64. E-mail:

moscow.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. № 09005676190

Условия транспортировки

Перед отправкой с завода продукт проходит контрольные проверки. Международные символы на упаковке и специальные инструкции по обращению указывают транспортировщику, как следует обращаться с этим продуктом. При получении продукта внимательно осмотрите упаковку. При наличии любых следов неправильного обращения или повреждения немедленно обратитесь в отдел обслуживания клиентов компании «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ") или к региональному поставщику.

Транспортировка осуществляется всеми видами транспорта в крытых транспортных средствах в соответствии с правилами перевозки грузов, действующими на каждом виде транспорта. Температура при транспортировке 2-8°C.

Стерилизация

Изделие поставляется нестерильным. Не подлежит повторному использованию и/или стерилизации пользователем.

Требования к охране окружающей среды

Медицинское изделие при использовании, транспортировке и хранении не оказывает негативного воздействия на человека и окружающую среду при соблюдении условий применения и мер предосторожности, указанных в инструкции.

Утилизация

Во избежание возможного загрязнения окружающей среды реагенты 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.

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

соответствии с местными государственными и / или
больничными нормативными требованиями.

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

Утилизация отходов упаковки.

Упаковка продукции «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош
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» ("Рош
Диагностикс ГмбХ")) гарантирует, что Реагенты в кассете для
количественного определения кальцитонина
иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме
крови на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e
(Elecsys Calcitonin cobas e analyzers), 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. Производитель гарантирует безопасность
медицинского изделия, отсутствие недопустимого риска
причинения вреда жизни, здоровью человека и окружающей
среде при использовании набора реагентов по назначению в
условиях, предусмотренных производителем.

Производитель гарантирует стабильность реагентов до
окончания срока годности при соблюдении условий
транспортирования, хранения и применения, указанных в
инструкции. Изделия должны использоваться только до
истечения срока годности, который указан на упаковке.

НАСТОЯЩАЯ ОГРАНИЧЕННАЯ ГАРАНТИЯ ЗАМЕНЯЕТ
СОБОЙ ИНЫЕ ГАРАНТИИ, ОДНОЗНАЧНО ВЫРАЖЕННЫЕ
ИЛИ ПОДРАЗУМЕВАЕМЫЕ, ВКЛЮЧАЯ ЛЮБУЮ
ПОДРАЗУМЕВАЕМУЮ ГАРАНТИЮ ПРИГОДНОСТИ ДЛЯ
КОММЕРЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИЛИ ДЛЯ ЛЮБОЙ
ИНОЙ ЦЕЛИ. КОМПАНИЯ ROCHEDIAGNOSTICSGmbH НЕ
НЕСЕТ ОТВЕТСТВЕННОСТИ ЗА СЛУЧАЙНЫЕ,
НЕПРЯМЫЕ, СПЕЦИАЛЬНЫЕ ИЛИ КОСВЕННЫЕ УБЫТКИ.
По вопросам, связанным с качеством изделий, а также с их
работой, нужно обращаться к Уполномоченному представителю
производителя на территории РФ:

Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика
Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная
площадь, д.2, тел.: (495) 229-69-99, факс: (495) 229-62-64

Претензии по качеству (рекламация)

Порядок предъявления рекламаций и ответов на них
регулируется гражданским правом. Рекламация может
предъявляться только по таким вопросам, которые не являлись
предметом приемки товара, произведенной в соответствии с
условиями договора.

По всем вопросам, связанным с обслуживанием изделия,
необходимо обратиться к Уполномоченному представителю
производителя.

В случае рекламации обращаться к производителю и / или
уполномоченному представителю производителя.

Примечание:

Под модулями иммунохимическими «cobas e» далее по тексту
данной выписки из технической документации следует
понимать:

cobas e801: Платформа модульная для биохимического и
иммунохимического анализа "cobas" (cobas) в различных
конфигурациях, с принадлежностями, вариант исполнения:
"cobas 8000" (cobas 8000), производства "Рош Диагностика
ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № ФСЗ
2012/12764 (состоит из модулей cobas 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),
производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, регистрационное
удостоверение № ФСЗ 2012/12764 (состоит из модулей cobas e503 и
cobas e801).

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

****Используются совместно с:**

Набор калибраторов для количественного определения
кальцитонина иммунохемилюминесцентным методом в
сыворотке и плазме крови для анализаторов и модулей
иммунохимических cobas e (Calcitonin CalSet cobas e analyzers)

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: 08 июля 2022 г.]

[Подпись]

Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)

Нотариус в г. Маннхайм

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

09005676500V1.1

Elecsys Calcitonin

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

2. Реагенты в кассете для количественного определения кальцитонина иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys Calcitonin cobas e analyzers/НСТ)»

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: 30 июня 2022 года

От имени

[подпись]

Андреа Вебер (Andrea Weber)

Руководитель подразделения международного 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 (Thomas Schinecker)

Список литературы

- 1 Заиди М., Мунга Б.С., Бевис П.Дж. (Zaidi M, Moonga BS, Bevis PJ) и др. "Экспрессия и функции продуктов кальцитонина" Журнал "Витамины и гормоны", 1991;46:87-164.
- 2 Инзерилло А.М., Заиди М., Хуанг К.Л. (Inzerillo AM, Zaidi M, Huang CL.) "Кальцитонин: физиологические действия и клиническое применение" "Журнал педиатрической эндокринологии и метаболизма", 2004;17(7):931-940.
- 3 Остин Л.А., Хит Х. 3-й (Austin LA, Heath H 3rd) "Кальцитонин: физиология и патофизиология" "Медицинский Журнал Новой Англии" 1981; 304(5):269-278.
- 4 Митчелл Д.М., Юппнер Х. (Mitchell DM, Jüppner H.) "Регулирование гомеостаза кальция и костного метаболизма у плода и новорожденного" "Текущие сведения об эндокринологии, диабете и ожирении", 2010;17:25-30.
- 5 Маченс А., Хоффманн Ф., Секулла С. (Machens A, Hoffmann F, Sekulla C) и др. "Важность гендерно-специфичных порогов кальцитонина при скрининге sporadического медуллярного рака щитовидной железы неизвестного происхождения" Журнал "Эндокринная онкология" 2009;16:1291-1298.
- 6 д'Эрбоме М., Карон П., Баутерс К. (d'Herbomez M, Caron P, Bauters C) и др. "Референсный диапазон уровней кальцитонина в сыворотке крови в организме человека: влияние анализов кальцитонина, пола, возраста и курения сигарет" "Европейский журнал эндокринологии", 2007;157(6):749-755.
- 7 Клуз Р.Т., Энг К., Эванс Д.Б. (Kloos RT, Eng C, Evans DB) и др. "Медуллярный рак щитовидной железы: Руководство по лечению Американской Тиреоидологической ассоциации". Журнал "Щитовидная железа" 2009;19(6):565-612.
- 8 Веллс С.А. мл., Аса С.Л., Дрейл Х. (Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H) и др. "Пересмотренные рекомендации Американской Тиреоидологической ассоциации по лечению медуллярной карциномы щитовидной железы". Журнал "Щитовидная железа" 2015;25(6):567-610.
- 9 Элисей Р., Ромей К. (Elisei R, Romei C). "Оценка кальцитонина у больных с узловым зобом и его значение в раннем выявлении МТЗ: Европейские комментарии к руководящим принципам Американской Тиреоидологической ассоциации". Журнал "Исследование щитовидной железы" 2013;6(Прил. 1):S2.
- 10 Кратч Й., Петзолд А., Рауе Ф. (Kratzsch J, Petzold A, Raue F) и др. "Базальный и стимулированный кальцитонин и прокальцитонин на основе различных анализов у пациентов с медуллярным раком щитовидной железы и без него." Журнал клинической химии" 2011; 3: 467-474.
- 11 Кудо Т., Миюаучи А., Ито И. (Kudo T, Miyauchi A, Ito Y) и др. "Уровни сывороточного кальцитонина при нагрузочном тесте кальция до и после тиреоидэктомии у больных с заболеваниями щитовидной железы кроме медуллярной карциномы щитовидной железы" "Журнал эндокринологии", 2011;58(3):217-221.
- 12 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 сравнительных исследований методов, применяемых в клинической химии, часть III.» "Журнал клинической химии и клинической биохимии" Ноябрь 1988; 26(11):783-790.

«Рош Диагностикас 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

Двадцать девятого сентября две тысячи двадцать второго года

Я, Дейнеко Людмила Валериевна, временно исполняющая обязанности нотариуса города Москвы Прокошенковой Елены Евгеньевны, свидетельствую подлинность подписи переводчика Латышевой Виктории Дмитриевны.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

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

49-2448

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



Л.В.Дейнеко

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



Л.В.Дейнеко

Handwritten signature of L.V. Deyneko, with a pink ribbon tied around it.



SEELER & DR. FELLMETH
NOTARI

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

Beglaubigte Ablichtung

Die Übereinstimmung nachstehender Fotokopie mit dem Original wird hiermit beglaubigt.

Mannheim, den 08. JULI 2022

Claudia Seeler

Notarin in Mannheim



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

«Реагенты в кассете для количественного определения кальцитонина иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys Calcitonin cobas e analyzers), в вариантах исполнения:

1. Реагенты в кассете для количественного определения кальцитонина иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys Calcitonin cobas e analyzers / hCT)» производства Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

РАЗРАБОТЧИК:

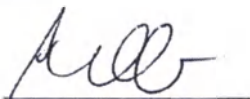
Roche Diagnostics GmbH, "Рош Диагностикас ГмбХ", Германия.
Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

Approved by

Roche Diagnostics GmbH

Date: 30 June 2022

i.V.



Andrea Weber

Subchapter Lead International Regulatory Operations

Stamp

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Straße 116
D-68305 Mannheim

2022

Elecsys Calcitonin

cobas®

REF		Σ	SYSTEM
09005668190	09005668500	100	cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602

Русский

Системная информация

Для анализатора cobas e 411: номер теста 2170

Для анализаторов cobas e 601 и cobas e 602: номер теста 491

Назначение

Иммунотест для in vitro диагностики. Предназначен для количественного определения кальцитонина человека (тиреокальцитонина) в сыворотке и плазме крови человека. Определение кальцитонина используется в качестве вспомогательного метода при диагностике и лечении заболеваний, связанных со щитовидной железой и парашитовидными железами, включая рак и гиперпаратиреоз, в сочетании с другими данными клинических и лабораторных исследований.

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

Теоретическое обоснование

Кальцитонин человека (hCT) представляет собой пептидный гормон, состоящий из 32 аминокислот с молекулярной массой 3418 Да, вырабатываемый главным образом парафолликулярными C-клетками щитовидной железы.¹ Он метаболизируется в печени и почках и регулируется уровнем кальция в сыворотке крови. Физиологически hCT оказывает влияние на метаболизм кальция и фосфора. Он является ингибитором резорбции костной ткани, предотвращая потерю костной массы во время кальциевого стресса (например, при беременности, лактации и росте).^{2,3}

Уровни hCT в сыворотке крови относительно высокие у младенцев, быстро снижаются и относительно стабильны у детей и взрослых. В целом уровень hCT в сыворотке крови выше у мужчин, чем у женщин; курение может привести к повышению уровня кальцитонина в сыворотке крови.^{4,5,6}

Наиболее известным клиническим синдромом, связанным с нарушением гиперсекреции hCT, является медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ), опухоль из секретирующих кальцитонин клеток щитовидной железы, которая составляет 5-10 % всех видов рака щитовидной железы. 75-80 % случаев возникает эпизодически, а остальные встречаются при аутономно-доминантных заболеваниях, при которых МРЩЖ является одним из клинических признаков синдрома множественных эндокринных неоплазий (МЭН) 2-го типа и семейного МРЩЖ. Рекомендации по ведению пациентов с МРЩЖ были разработаны Американской тиреоидологической ассоциацией и указывают на необходимость измерения кальцитонина при стратификации риска/выборе лечения при МРЩЖ, а также при оценке и лечении после тиреоидэктомии.^{7,8} Данные рекомендации были одобрены Европейской тиреоидологической ассоциацией и признаны Европейской группой экспертов для рутинного измерения уровня кальцитонина в сыворотке крови у пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы.⁹ Умеренно повышенный уровень кальцитонина может являться ложноположительным либо по техническим причинам, либо при наличии других редких патологических состояний (например, других нейроэндокринных опухолей, гиперпаратиреоза, почечной недостаточности и т. д.). Поэтому Европейская группа экспертов рекомендует пациентам с повышенным уровнем базального кальцитонина пройти стимулирующий тест либо путем инъекции пентагастрина, либо путем быстрой инфузии кальция. Большинство пациентов с МРЩЖ реагируют значительным повышением уровня hCT при стимуляции.^{10,11}

В тесте Elecsys Calcitonin используются мышиные моноклональные антитела, меченные рутениевым комплексом^{a)}, специфичные к hCT.

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

Принцип метода

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

- 1-я инкубация: 50 мкл образца, биотинилированное моноклональное hCT-специфичное антитело, и моноклональное hCT-специфичное антитело, меченое рутениевым комплексом, вступают в реакцию с формированием сэндвич-комплекса.
- 2-я инкубация: После добавления микрочастиц, покрытых стрептавидином, образовавшийся комплекс связывается с твердой фазой посредством взаимодействия биотина и стрептавидина.
- Реакционная смесь аспирируется в измерительную ячейку, где микрочастицы оседают на поверхность электрода в результате магнитного взаимодействия. Затем с помощью ProCell/ProCell M удаляются несвязавшиеся вещества. Далее приложенное к электроду напряжение вызывает хемилюминесцентную эмиссию, которая измеряется фотоумножителем.
- Результаты определяются с помощью 2-точечной калибровочной кривой, полученной для данного прибора, и референсной калибровочной кривой, данные которой предоставлены в штрих-коде реагента или e-штрих-коде.

Реагенты - рабочие растворы

Кассета с реагентами промаркирована как hCT.

- M Микрочастицы, покрытые стрептавидином (прозрачная крышка), 1 флакон, 6,5 мл:
Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 0.72 мг/мл; консервант.
- R1 Анти-hCT-Ат-биотин (серая крышка), 1 флакон, 8 мл:
биотинилированное моноклональное антитело к hCT (мышинное), 1.50 мг/л; фосфатный буфер 100 ммоль/л, pH 7.2; консервант.
- R2 Анти-hCT-Ат-Ru(bpy)₃²⁺ (черная крышка), 1 флакон, 8 мл:
моноклональное антитело к hCT (мышинное), меченное рутениевым комплексом 1.0 мг/л; фосфатный буфер 100 ммоль/л, pH 7.2; 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.

Elecsys Calcitonin

cobas®

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 реагента

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

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

Хранение и стабильность

Хранить при 2-8 °C.

Не замораживать.

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

Стабильность:	
в неоткрытом виде при 2-8 °C	До конца срока годности.
в открытом виде при 2-8 °C	84 дня (12 недель)
На борту анализатора	28 дней (4 недели)

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: степень извлечения с суммарным отклонением $\leq \pm 2.0$ пг/мл от исходного значения при концентрациях ≤ 10 пг/мл; степень извлечения в пределах ± 20 % от исходного значения при концентрациях > 10 пг/мл и угловой коэффициент 0.9-1.1 + интерсепт в пределах $\leq \pm 0.6$ пг/мл + коэффициент корреляции ≥ 0.95 .

Стабильность: 4 часа при 20-25 °C, 1 день при 2-8 °C, 24 месяца 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 азиды.

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 (но не предоставляемые) материалы

- [REF] 09005684190, Calcitonin CalSet, для 4 x 1.0 мл
- [REF] 05618860190, PreciControl Varia, для 4 x 3.0 мл
- [REF] 03609987190, Diluent MultiAssay, 2 x 16 мл, дилуэнт для разведения образца
- Общее лабораторное оборудование
- Анализатор cobas e

Вспомогательные материалы для анализатора cobas e 411:

- [REF] 11662988122, ProCell, 6 x 380 мл, субстрат-реагент
- [REF] 11662970122, CleanCell, 6 x 380 мл, промывающий буфер
- [REF] 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 мл, моющий раствор для добавления в дистиллированную воду
- [REF] 11933159001, Adapter for SysClean, адаптер (контейнер) для промывки
- [REF] 11706802001, AssayCup, 60 x 60 шт., реакционные пробирки
- [REF] 11706799001, AssayTip, 30 x 120 шт., наконечники для дозатора
- [REF] 11800507001, Clean-Liner, резервуар для отходов

Дополнительные материалы для анализаторов cobas e 601 и cobas e 602:

- [REF] 04880340190, ProCell M, 2 x 2 л, системный буфер
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 л, раствор для промывания измерительных кювет
- [REF] 03023141001, PC/CC-Cups, 12 пробирок для предварительного нагревания ProCell M и CleanCell M перед использованием
- [REF] 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 мл, промывочный раствор для выполнения завершающего этапа постановки анализа и процедуры промывания в процессе смены реагента
- [REF] 03004899190, PreClean M, 5 x 600 мл чистящий раствор для определения
- [REF] 12102137001, AssayTip/AssayCup, 48 упаковок x 84 реакционных пробирок или наконечников для дозатора, мешки для отходов
- [REF] 03023150001, WasteLiner, мешки для отходов
- [REF] 03027651001, SysClean Adapter M

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.

Анализаторы cobas e 601 и cobas e 602: Необходимо использовать раствор PreClean M.

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

Elecsys Calcitonin

cobas®

регулирует температуру реагентов и открывание/закрывание флаконов.

Калибровка

Стандартизация: Данный метод стандартизирован относительно Международного Референсного Стандарта ВОЗ 89/620 IRP.

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

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

Рекомендуется обновлять калибровку следующим образом:

- каждые 8 недель при использовании одной серии реагентов
- каждые 7 дней при использовании на борту анализатора одного и того же набора реагентов
- в соответствии с требованиями: например, когда результаты контроля качества за пределами установленных лимитов

Контроль качества

Для контроля качества используйте PreciControl Varia.

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 каждой пробе, в пг/мл или пмоль/л (на выбор).

Коэффициенты пересчета: $\text{пг/мл} \times 0.2926 = \text{пмоль/л}$
 $\text{пмоль/л} \times 3.4176 = \text{пг/мл}$

Ограничения – интерференция

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

Эндогенные вещества

Соединение	Испытанная концентрация
Билирубин	≤ 1128 мкмоль/л или ≤ 66 мг/дл
Гемоглобин	≤ 0.124 ммоль/л или ≤ 200 мг/дл
Интралипид	≤ 2000 мг/дл
Биотин	≤ 4912 нмоль/л или ≤ 1200 нг/мл
Ревматоидный фактор	≤ 1200 МЕ/мл
IgG	≤ 4 г/дл
IgA	≤ 0.7 г/дл
IgM	≤ 0.4 г/дл

Критерий: для концентраций 0.5-10 пг/мл отклонение составляет ≤ 1 пг/мл. Для концентраций > 10 пг/мл отклонение составляет ≤ 10 %.

Не обнаружено эффекта высокой дозы (хук-эффект) при концентрациях hCT до 1 мкг/мл.

Действующие вещества фармацевтических препаратов

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

Кроме того, были испытаны отдельные лекарственные вещества, перечисленные ниже, которые применяются для лечения заболеваний щитовидной железы. Влияния на результаты теста не обнаружено.

Отдельные лекарственные вещества, применяемые для лечения заболеваний щитовидной железы

Лекарственное вещество	Исследованная концентрация мкг/мл
Йодид	0.2
Левотироксин	0.25
Карбимазол	30
Тиамазол	16
Пропилтиоурацил	60
Перхлорат	2000
Пропранолол	240
Амиодарон	200
Преднизолон	100
Гидрокортизон	200
Флуокортолон	100
Октреотид	0.3

Критерий: степень извлечения в пределах ± 10 % от исходного значения.

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

0.5-2000 пг/мл (определяется по значению предела обнаружения и максимальному значению мастер-калибровки). Значения ниже предела обнаружения отображаются как < 0.5 пг/мл. Значения выше диапазона измерений отображаются как > 2000 пг/мл (или до 200000 пг/мл для образцов с 100-кратным разведением).

Нижние пределы измерений

Предел измерения холостой пробы, предел обнаружения и предел количественного определения

Предел измерения холостой пробы = 0.3 пг/мл

Предел обнаружения = 0.5 пг/мл

Предел количественного определения = 1 пг/мл

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

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

Предел обнаружения определяется на основании предела измерения холостой пробы и стандартного отклонения результатов измерения

Elecsys Calcitonin

cobas®

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 самую низкую концентрацию аналита в образце, которую можно точно измерить с суммарной допустимой относительной погрешностью $\leq 30\%$.

Разведение

Образцы с концентрациями hCT выше диапазона измерений можно развести дилуентом Diluent MultiAssay. Рекомендованное соотношение для разведения 1:100 (разведение осуществляется либо автоматически анализаторами, либо вручную). Концентрация разведенного образца должна составлять ≥ 20 пг/мл.

После ручного разведения необходимо умножить полученный результат на коэффициент разведения.

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

Ожидаемые значения

Верхние пределы диапазонов нормальных значений приводятся как 97.5^й перцентиль.

Группа пациентов	N	97.5 ^й перцентиль	Нижний предел 95 % CI ^{b)}	Верхний предел 95% CI
Практически здоровые женщины	193	6.40 пг/мл	5.17 пг/мл	9.82 пг/мл
Практически здоровые мужчины	162	9.52 пг/мл	8.31 пг/мл	14.3 пг/мл

b) CI = доверительный интервал

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

Технические характеристики

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

Воспроизводимость (прецизионность)

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

Анализатор cobas e 411					
Образец	Среднее значение пг/мл	Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность	
		Станд. откл. (SD) пг/мл	Коеф. вариации (CV) %	Станд. откл. (SD) пг/мл	Коеф. вариации (CV) %
Сыворотка крови человека 1	1.02	0.080	7.9	0.120	11.8
Сыворотка крови человека 2	10.2	0.261	2.5	0.466	4.6
Сыворотка крови человека 3	62.1	1.91	3.1	2.95	4.7
Сыворотка крови человека 4	905	21.8	2.4	41.3	4.6

Анализатор cobas e 411

Образец	Среднее значение пг/мл	Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность	
		Станд. откл. (SD) пг/мл	Коеф. вариации (CV) %	Станд. откл. (SD) пг/мл	Коеф. вариации (CV) %
Сыворотка крови человека 5	1882	83.0	4.4	107	5.7
PreciControl Varia 1	9.35	0.197	2.1	0.391	4.2
PreciControl Varia 2	84.5	1.93	2.3	3.23	3.8

Анализаторы cobas e 601 и cobas e 602

Образец	Среднее значение пг/мл	Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность	
		Станд. откл. (SD) пг/мл	Коеф. вариации (CV) %	Станд. откл. (SD) пг/мл	Коеф. вариации (CV) %
Сыворотка крови человека 1	1.08	0.029	2.7	0.065	6.1
Сыворотка крови человека 2	10.8	0.127	1.2	0.250	2.3
Сыворотка крови человека 3	60.8	1.88	3.1	1.91	3.1
Сыворотка крови человека 4	962	13.2	1.4	21.7	2.3
Сыворотка крови человека 5	1812	51.9	2.9	59.6	3.3
PreciControl Varia 1	9.42	0.163	1.7	0.247	2.9
PreciControl Varia 2	87.6	1.36	1.6	2.10	2.4

Сравнение методов

При сравнении теста Elecsys Calcitonin, [REF] 09005668190 (анализатор cobas e 601; y), с тестом Elecsys Calcitonin, [REF] 06445853190 (анализатор cobas e 601; x), с использованием клинических образцов были получены следующие корреляции (пг/мл): Количество исследованных образцов: 123

Регрессия Пассинга — Баблока¹² Линейная регрессия

$$y = 1.02x + 0.211$$

$$y = 1.02x - 2.69$$

$$r = 0.981$$

$$r = 0.999$$

Концентрации в образцах составляли от 0.541 до 1889 пг/мл.

Аналитическая специфичность

Была обнаружена перекрестная реактивность с веществами, перечисленными ниже, при концентрациях hCT около 8 пг/мл:

Реагент для перекрестного связывания	Исследованная концентрация нг/мл	Перекрестная реактивность %
Кальцитонин лосося	100	0.000
Кальцитонин свиньи	500	0.000
Кальцитонин курицы	500	0.000
ACTH (1-39) человека	100	0.000

Elecsys Calcitonin

cobas®

Реагент для перекрестного связывания	Исследованная концентрация нг/мл	Перекрестная реактивность %
С-пептид	40000	0.000
Пептид, кодируемый геном кальцитонина	1000	0.000
ПТГ (1-84) человека	150	0.000
ТТГ	175	0.000
Инсулин	33500	0.000
Пролактин	1000	0.000
Гастрин I	2000	0.000
Элкатонин	100000	0.000
Катакальцин	40000	0.000

Список литературы

- 1 Zaidi M, Moonga BS, Bevis PJ, et al. Expression and function of the calcitonin gene products. *Vit Horm* 1991;46:87-164.
- 2 Inzerillo AM, Zaidi M, Huang CL. Calcitonin: physiological actions and clinical applications. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17(7):931-940.
- 3 Austin LA, Heath H 3rd. Calcitonin: physiology and pathophysiology. *New Engl J Med* 1981;304(5):269-278.
- 4 Mitchell DM, Jüppner H. Regulation of calcium homeostasis and bone metabolism in the fetus and neonate. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010;17:25-30.
- 5 Machens A, Hoffmann F, Sekulla C, et al. Importance of gender-specific calcitonin thresholds in screening for occult sporadic medullary thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2009;16:1291-1298.
- 6 d'Herbomez M, Caron P, Bauters C, et al. Reference range of serum calcitonin levels in humans: influence of calcitonin assays, sex, age, and cigarette smoking. *Eur J Endocrinol* 2007;157(6):749-755.
- 7 Kloos RT, Eng C, Evans DB, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2009;19(6):565-612.
- 8 Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015;25(6):567-610.
- 9 Elisei R, Romei C. Calcitonin estimation in patients with nodular goiter and its significance for early detection of MTC: European comments to the guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid Res* 2013;6(Suppl 1):S2.
- 10 Kratzsch J, Petzold A, Raue F, et al. Basal and stimulated calcitonin and procalcitonin by various assays in patients with and without medullary thyroid cancer. *Clin Chem* 2011;3:467-474.
- 11 Kudo T, Miyauchi A, Ito Y, et al. Serum calcitonin levels with calcium loading tests before and after total thyroidectomy in patients with thyroid diseases other than medullary thyroid carcinoma. *Endocr J* 2011;58(3):217-221.
- 12 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 более подробной информации обращайтесь к Руководству оператора соответствующих анализаторов и инструкциям по применению ко всем необходимым компонентам, используемым в работе.

Точка в данной инструкции всегда используется для разделения десятичных разрядов, чтобы отметить границу между целыми и дробными частями десятичного числа. Разделители для групп разрядов не используются.

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

Сводный отчет о безопасности и технических характеристиках представлен по ссылке:

<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

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 кальцитонина человека (тиреокальцитонина) в сыворотке и плазме крови человека. Определение кальцитонина используется в качестве вспомогательного метода при диагностике и лечении заболеваний, связанных со щитовидной железой и паращитовидными железами, включая рак и гиперпаратиреоз, в сочетании с другими данными клинических и лабораторных исследований. Электрохемилюминесцентный иммунотест "ECLIA" предназначен для использования на иммунохимических анализаторах cobas e.

Противопоказания

Не применимо. Медицинское изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Побочные действия

Не применимо. Медицинское изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Аналитическая чувствительность

Аналитическая чувствительность не более 0.5 пг/мл.

Линейность

Допустимое отклонение от линейности в диапазоне концентраций > 5 пг/мл, в пределах 90-110%.

Воспроизводимость

Максимально допустимый коэффициент вариации не более 10%.

Тест на открытие

Открытие образца смешанных в равных объемах калибратора 1 и 2 соответствует критерию приемлемости 90–110 %.

Интерсепт

Интерсепт	Диапазон концентраций, пг/мл
20 %	200–500
50 %	900–1300
80 %	1500–1900

pH

R1	7,1 - 7,3 (25 °C)
R2	7,1 - 7,3 (при 25 °C)
M	7,4 ± 0,05

Плотность

R1	0,917-1,121 г/см ³
R2	0,917-1,121 г/см ³
M	1,01 г/см ³ ± 5% (при 20 °C)

Срок годности

Срок хранения не вскрытой кассеты – до истечения указанного срока годности, максимально 18 мес. с даты изготовления. Дату изготовления см. на упаковке.

Комплект поставки

В комплект поставки входят:

Реагенты в кассете для количественного определения кальцитонина иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys Calcitonin cobas e analyzers / hCT)

Продукция Рош. обязательно снабжена инструкцией по применению. Инструкция по применению 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 100 тестов. Кассета разделена на три отделения (флакона): флакон с прозрачной крышкой – М, объем реагента во флаконе 6,5 мл; флакон с серой крышкой – R1, объем реагента во флаконе 8 мл; флакон с черной крышкой – R2, объем реагента во флаконе 8 мл. Параметры кассеты:

Материал: полипропилен

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

Размеры (длина/ширина/высота): 84 мм±10%/ 37 мм ±10%/ 105 мм ±10%

Толщина стенки 0,5 мм±10%

Тип размещения на приборе: крепится в специальных пазах на анализаторе

Метод забора реагента из кассеты: аспирация

Габаритные размеры крышек флаконов (Флакон с реагентом М (прозрачная крышка), Флакон с реагентом R1 (серая крышка), Флакон с реагентом R2 (черная крышка)):

Длина (всей крышки) 28 мм ± 0,2 мм

Ширина (всей крышки) 28 мм ± 0,2 мм

Высота (всей крышки) Не более 19,9 мм

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

Вторичная упаковка: картонная коробка (размеры (длина x ширина x высота): 95мм ±10% x 46 мм ±10% x 114 мм ±10%)

Вес: 136 г ±10%

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

Маркировка

Этикетки и процесс маркировки соответствуют серийным стандартам EN ISO 18113, EN ISO 15223-1.

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 in vitro
	Каталожный номер		Номер лота
	Производитель		Срок годности
	СЕ-маркировка с указанием номера сертификационного органа		Содержимое
	Глобальный номер предмета торговли		Дата изготовления
	Температурный диапазон		Содержимого достаточно для проведения n-количества тестов
	Хранить вертикально		QR – код
	Уникальный идентификатор товара		

Маркировка картонной упаковки

1. Наименование
2. Каталожный номер
3. Содержимое
4. Содержимого достаточно для проведения 100 тестов
5. Название и адрес производителя
6. Страна производства
7. Коды опасности (H317, P261, P272, P280, P333+P313, P362+P364, P501)

H317 – может вызывать аллергическую реакцию

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.

P333 + P313 При появлении раздражения кожи или сыпи:

Обратиться за медицинской консультацией / помощью.

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

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

8. Знак: Опасность для здоровья
9. Только для диагностики in vitro
10. СЕ-маркировка с указанием номера сертификационного органа
11. Температурный диапазон
12. Предупреждение: см. инструкцию по применению, ссылка на ресурс с эксплуатационной документацией
13. Номер лота
14. Срок годности
15. Дата производства
16. Условное обозначение способа хранения: какая из сторон должна быть сверху
17. QR – код
18. Уникальный идентификатор товара (UDI)
19. Глобальный номер предмета торговли (GTIN)
20. Логотип изготовителя

Маркировка кассеты с реагентами

1. Наименование
2. Каталожный номер
3. Состав
4. ACN (номер теста)
5. Номер лота
6. Срок годности
7. Температурный диапазон
8. Только для диагностики in vitro
9. QR-код
10. Коды опасности: H317 При контакте с кожей может вызывать аллергическую реакцию.
11. Знак: Опасность для здоровья
12. Логотип изготовителя

Макет маркировки на русском языке

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.

Реагенты в кассете для количественного определения кальцитонина иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys Calcitonin cobas e analyzers / hCT)

Регистрационное удостоверение № РЗН 2018/6744 от _____

Срок годности см. на упаковке

Температура хранения см. на упаковке

Номер лота см. на упаковке

Производитель: «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ"), Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany, Германия

Изделие предназначено только для диагностики in vitro

Уполномоченный представитель производителя на территории РФ:

Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2 Тел: +7 495 229-69-99, факс: +7 495 229-62-64. E-mail: moscow_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 09005668190

Условия транспортировки

Перед отправкой с завода продукт проходит контрольные проверки. Международные символы на упаковке и специальные инструкции по обращению указывают транспортировщику, как следует обращаться с этим продуктом. При получении продукта внимательно осмотрите упаковку. При наличии любых следов неправильного обращения или повреждения немедленно обратитесь в отдел обслуживания клиентов компании «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ") или к региональному поставщику.

Транспортировка осуществляется всеми видами транспорта в крытых транспортных средствах в соответствии с правилами перевозки грузов, действующими на каждом виде транспорта. Температура при транспортировке 2-8°C.

Стерилизация

Изделие поставляется нестерильным. Не подлежит повторному использованию и/или стерилизации пользователем.

Требования к охране окружающей среды

Медицинское изделие при использовании, транспортировке и хранении не оказывает негативного воздействия на человека и окружающую среду при соблюдении условий применения и мер предосторожности, указанных в инструкции.

Утилизация

Во избежание возможного загрязнения окружающей среды реагенты 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.

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

Утилизация отходов упаковки.

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

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

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

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

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

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

Не утилизировать совместно с бытовыми отходами.

Гарантийные обязательства

Производитель (компания «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ")) гарантирует, что Реагенты в кассете для количественного определения кальцитонина иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys Calcitonin cobas e analyzers), 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. Производитель гарантирует безопасность медицинского изделия, отсутствие недопустимого риска причинения вреда жизни, здоровью человека и окружающей среде при использовании набора реагентов по назначению в условиях, предусмотренных производителем.

Производитель гарантирует стабильность реагентов до окончания срока годности при соблюдении условий транспортирования, хранения и применения, указанных в инструкции. Изделия должны использоваться только до истечения срока годности, который указан на упаковке.

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

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

Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2, тел.: (495) 229-69-99, факс: (495) 229-62-64

Претензии по качеству (рекламация)

Порядок предъявления рекламаций и ответов на них регулируется гражданским правом. Рекламация может предъявляться только по таким вопросам, которые не являлись предметом приема 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:

Под модулями иммунохимическими «cobas e» далее по тексту данной выписки из технической документации следует понимать:

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

cobas e 601: Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа "Кобас 6000" (cobas 6000) в различных конфигурациях, с принадлежностями, производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № РЗН 2015/3050 (состоит из модулей cobas e 501 и cobas e 601).

cobas e 602: Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа "кобас" (cobas) в различных конфигурациях, с принадлежностями, вариант исполнения: "кобас 8000" (cobas 8000), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № ФСЗ 2012/12764 (состоит из модулей cobas e502/701/702 и cobas e602/e801).

****Используются совместно с:**

Набор калибраторов для количественного определения кальцитонина иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови для анализаторов и модулей иммунохимических cobas e (Calcitonin CalSet cobas e analyzers)

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: 08 июля 2022 г.]

[Подпись]

Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)

Нотариус в г. Маннхайм

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

09005668500V1.0

Elecsys Calcitonin

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

1. Реагенты в кассете для количественного определения кальцитонина иммунохемилюминесцентным методом в сыворотке и плазме крови на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys Calcitonin cobas e analyzers/hCT)»

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: 30 июня 2022 года

От имени

[подпись]

Андреа Вебер (Andrea Weber)

Руководитель подразделения международного 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 Haberda); Клеменс Шмид (Clemens Schmid)

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

Список литературы

- 1 Заиди М., Мунга Б.С., Бевис П.Дж. (Zaidi M, Moonga BS, Bevis PJ) и др. "Экспрессия и функции продуктов кальцитонина" Журнал "Витамины и гормоны", 1991;46:87-164.
- 2 Инзерилло А.М., Заиди М., Хуанг К.Л. (Inzerillo AM, Zaidi M, Huang CL.) "Кальцитонин: физиологические действия и клиническое применение" "Журнал педиатрической эндокринологии и метаболизма", 2004;17(7):931-940.
- 3 Остин Л.А., Хит Х. 3-й (Austin LA, Heath H 3rd) "Кальцитонин: физиология и патофизиология" "Медицинский Журнал Новой Англии" 1981; 304(5):269-278.
- 4 Митчелл Д.М., Юппнер Х. (Mitchell DM, Jüppner H.) "Регулирование гомеостаза кальция и костного метаболизма у плода и новорожденного" "Текущие сведения об эндокринологии, диабете и ожирении", 2010;17:25-30.
- 5 Маченс А., Хоффманн Ф., Секулла С. (Machens A, Hoffmann F, Sekulla C) и др. "Важность гендерно-специфичных порогов кальцитонина при скрининге sporadического медуллярного рака щитовидной железы неизвестного происхождения" Журнал "Эндокринная онкология" 2009;16:1291-1298.
- 6 д'Эрбоме М., Карон П., Баутерс К. (d'Herbomez M, Caron P, Bauters C) и др. "Референсный диапазон уровней кальцитонина в сыворотке крови в организме человека: влияние анализов кальцитонина, пола, возраста и курения сигарет" "Европейский журнал эндокринологии", 2007;157(6):749-755.
- 7 Клуз Р.Т., Энг К., Эванс Д.Б. (Kloos RT, Eng C, Evans DB) и др. "Медуллярный рак щитовидной железы: Руководство по лечению Американской Тиреоидологической ассоциации". Журнал "Щитовидная железа" 2009;19(6):565-612.
- 8 Веллс С.А. мл., Аса С.Л., Дрейл Х. (Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H) и др. "Пересмотренные рекомендации Американской Тиреоидологической ассоциации по лечению медуллярной карциномы щитовидной железы". Журнал "Щитовидная железа" 2015;25(6):567-610.
- 9 Элисей Р., Ромей К. (Elisei R, Romei C). "Оценка кальцитонина у больных с узловым зобом и его значение в раннем выявлении МТЗ: Европейские комментарии к руководящим принципам Американской Тиреоидологической ассоциации". Журнал "Исследование щитовидной железы" 2013;6(Прил. 1):S2.
- 10 Кратч Й., Петзолд А., Рае Ф. (Kratzsch J, Petzold A, Raue F) и др. "Базальный и стимулированный кальцитонин и прокальцитонин на основе различных анализов у пациентов с медуллярным раком щитовидной железы и без него." "Журнал клинической химии" 2011; 3: 467-474.
- 11 Кудо Т., Миюаучи А., Ито И. (Kudo T, Miyauchi A, Ito Y) и др. "Уровни сывороточного кальцитонина при нагрузочном тесте кальция до и после тиреоидэктомии у больных с заболеваниями щитовидной железы кроме медуллярной карциномы щитовидной железы" "Журнал эндокринологии", 2011;58(3):217-221.
- 12 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 сравнительных исследований методов, применяемых в клинической химии, часть III.» "Журнал клинической химии и клинической биохимии" Ноябрь 1988; 26(11):783-790.

«Рош Диагностика ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)
Сандхофер Штрассе 116, D-68305 Маннхайм
(Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim)
www.roche.com
+800 5505 6606

[Логотип: «Рош»]

[Гербовая печать: Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)

Нотариус в г. Маннхайм]

Перевод выполнила переводчик
Латышева Виктория Дмитриевна



Российская Федерация

Город Москва

Двадцать девятого сентября две тысячи двадцать второго года

Я, Дейнеко Людмила Валериевна, временно исполняющая обязанности нотариуса города Москвы Прокошенковой Елены Евгеньевны, свидетельствую подлинность подписи переводчика Латышевой Виктории Дмитриевны.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

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

49-2438

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



Л.В.Дейнеко

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

Л.В.Дейнеко

