



SEELER & DR. FELLMETH

NOTARE

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

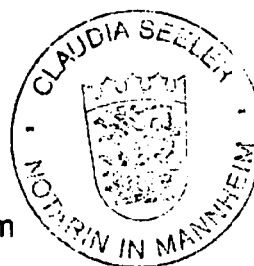
11111

Beglaubigte Ablichtung

Die Übereinstimmung nachstehender Fotokopie mit dem Original wird hiermit beglaubigt.

Mannheim, den 10.02.2023

Claudia Seeler
Notarin in Mannheim

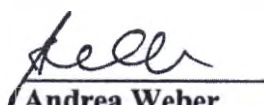


ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ**(INSTRUCTION FOR USE)****НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ**

«Реагенты в кассете для количественного определения адренокортикотропного гормона (АКТГ) в плазме иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys АСТН cobas e analyzers)»
производства Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

РАЗРАБОТЧИК:

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

Approved by**Roche Diagnostics GmbH****Date: 09 February 2023****i.V.****Andrea Weber****Manager Global Regulatory Affairs****Stamp**

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

2023

REF		Σ	SYSTEM
08946710190	08946710500	100	cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602

Русский

Системная информация

Для анализатора cobas e 411: номер теста 2340

Для анализаторов cobas e 601 и cobas e 602: номер теста 97

Назначение

Иммунотест для in vitro диагностики. Предназначен для количественного определения адренокортикотропного гормона (АКТГ) в ЭДТА-плазме крови человека.

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

Теоретическое обоснование

Адренокортикотропный гормон (АКТГ), или кортикотропин, представляет собой пептидный гормон, состоящий из 39 аминокислот. Он вырабатывается в передней доле гипофиза в составе молекулы-предшественника проопиомеланокортина (ПОМК). Тканеспецифическое расщепление приводит к образованию АКТГ и ряда родственных пептидов.^{1,2}

АКТГ стимулирует синтез и секрецию глюкокортикоидов (особенно кортизола) в коре надпочечников.

Синтез глюкокортикоидов регулируется несколькими факторами.^{3,4,5,6} После стимуляции (например, при физическом усилии или вследствие циркадных ритмов) в гипоталамусе секретируется кортикотропин-рилизинг гормон (КРГ). КРГ воздействует на гипофиз, который, в свою очередь, синтезирует и секретирует АКТГ. АКТГ стимулирует секрецию глюкокортикоидов надпочечниками. Секреция КРГ и АКТГ ингибируется при высоких концентрациях глюкокортикоидов в крови с помощью механизма отрицательной обратной связи.

Наблюдаются суточные колебания концентрации АКТГ с высокими уровнями концентрации утром и низкими вечером. Поэтому для интерпретации результатов, как и в случае с кортизолом, важно знать время отбора образца плазмы крови.

Определение концентрации АКТГ в плазме крови показано для дифференциальной диагностики болезни Кушинга (гиперсекреция АКТГ), АКТГ-продуцирующей опухоли гипофиза (например, при синдроме Нельсона), гипопитуитаризма, сопровождающегося дефицитом АКТГ, и синдрома эктопической продукции АКТГ.^{7,8} В дополнение к измерению концентрации кортизола определение АКТГ может использоваться в сочетании с подавляющими или стимулирующими тестами для определения причины гиперсекреции глюкокортикоидов. Аналогичным образом, измерения АКТГ могут использоваться для дифференциальной диагностики адренокортикальной недостаточности (болезнь Аддисона).⁹

АКТГ, который продуцируется не в гипофизе, называется эктопическим¹⁰ и часто ассоциирован с мелкоклеточным раком легкого. В редких случаях эктопический АКТГ может секретироваться опухолями тимуса, аденокарциномами поджелудочной железы или бронхиальными карциномами. Эти опухоли часто секретируют предшественники АКТГ (ПОМК и про-АКТГ).

В тесте Elecsys ACTH используются 2 моноклональных антитела, специфичных к АКТГ (9-12) и к С-концевой области молекулы АКТГ (АКТГ 36-39).

Из-за общей антигенной структуры антитела распознают интактный биологически активный АКТГ 1-39 и предшественники АКТГ ПОМК и про-АКТГ.²

Принцип метода

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

- 1-я инкубация: 50 мкл образца, биотинилированное моноклональное антитело, специфичное к АКТГ, и специфичное к АКТГ моноклональное антитело, меченное рутиниевым комплексом^a, 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 е-штрих-коде.

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

Реагенты — рабочие растворы

Кассета с реагентами промаркирована как ACTH.

- M Микрочастицы, покрытые стрептавидином (прозрачная крышка), 1 флакон, 6,5 мл:
Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 0.72 мг/мл; консервант.
- R1 Анти-АКТГ-Ат-биотин (серая крышка), 1 флакон, 8 мл:
Биотинилированное моноклональное анти-АКТГ антитело (мышинное), 0.3 мг/л; MES^b буфер 50 ммоль/л, pH 6.2; консервант.
- R2 Анти-АКТГ-Ат-Ru(bpy)₃²⁺ (черная крышка), 1 флакон, 8 мл:
Моноклональное анти-АКТГ антитело (мышинное), меченное рутиниевым комплексом, 0.3 мг/л; MES буфер 50 ммоль/л, pH 6.2; консервант.

b) MES = 2-морфолино-этансульфоновая кислота

Меры предосторожности и предупреждения

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

Отходы из инфекционных отделений или микробиологических лабораторий:

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

Вредное воздействие на окружающую среду:

Применяйте все соответствующие местные правила в отношении безопасной утилизации.

Паспорт безопасности предоставляется профессиональному пользователю по запросу.

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



Предупреждение

H317 Может вызывать аллергическую реакцию кожи.

Меры предосторожности:

- P261 Старайтесь не вдыхать пыль / дым / газ / туман / пары / аэрозоли.
- P272 Загрязненную рабочую одежду не следует выносить за пределы рабочего места.

P280 Носите защитные перчатки.

Ответные действия:

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

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

Меры предосторожности при утилизации:

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

Маркировка о безопасности продукта соответствует руководству EU GHS.

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

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

Приготовление рабочего раствора

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

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

Хранение и стабильность

Хранить при 2-8 °C.

Не замораживать.

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

Стабильность:	
в невскрытом виде при 2-8 °C	до окончания указанного срока годности
после вскрытия при 2-8 °C	12 недель
на борту анализаторов	4 недели

Сбор и подготовка материала для исследования

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

K₂- и K₃-ЭДТА плазма, отобранная с использованием силиконизированных стеклянных пробирок или пластиковых пробирок, поскольку АКГГ адсорбируется на стенках несиликонизированных стеклянных пробирок, в результате чего концентрация АКГГ в образце снижается.² Не используйте другие типы образцов плазмы крови.

Критерий для K₂-ЭДТА плазмы: угловой коэффициент 0.85-1.15 + коэффициент корреляции ≥ 0.95 при сравнении методов с K₃-ЭДТА плазмой.

Используйте только предварительно охлажденные пробирки для отбора образцов. После отбора крови незамедлительно поместите пробирки на лед. Для отделения плазмы крови используйте центрифугу с охлаждением. Тестирование образцов следует выполнить незамедлительно, в противном случае их необходимо заморозить при -20 °C ($\pm 5^\circ$ C).

Стабильность: 3 часа при 2-8 °C, затем 2 часа при 20-25 °C, 10 недель при -20 °C ($\pm 5^\circ$ 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 материалы (не входят в набор)

- REF 08959820190, ACTH CalSet, для 4 x 1.0 мл
- REF 05341787190, PreciControl Multimarker, для 6 x 2.0 мл
- Общее лабораторное оборудование
- Анализатор **cobas e**
- Вспомогательные материалы для анализатора **cobas e 411**:
 - REF 11662988122, ProCell, 6 x 380 мл, субстрат-реагент
 - REF 11662970122, CleanCell, 6 x 380 мл, промывающий буфер
 - REF 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 мл, моющий раствор для добавления в дистиллированную воду
 - REF 11933159001, Adapter for SysClean, адаптер (контейнер) для промывки
 - REF 11706802001, AssayCup, 60 x 60 шт., реакционные пробирки
 - REF 11706799001, AssayTip, 30 x 120 шт., наконечники для дозатора
 - REF 11800507001, Clean-Liner, резервуар для отходов
- Дополнительные материалы для анализаторов **cobas e 601** и **cobas e 602**:
 - REF 04880340190, ProCell M, 2 x 2 л, системный буфер
 - REF 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 л, раствор для промывания измерительных кювет
 - REF 03023141001, PC/CC-Cups, 12 пробирок для предварительного нагревания ProCell M и CleanCell M перед использованием
 - REF 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 мл, промывочный раствор для выполнения завершающего этапа постановки анализа и процедуры промывания в процессе смены реагента
 - REF 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 регулирует температуру реагентов и открывание/закрывание флаконов.

Калибровка

Прослеживаемость: этот метод был стандартизирован гравиметрически с использованием синтетического АКТГ, произведенного компанией Roche.

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

Частота калибровки: Калибровка должна выполняться один раз для каждой серии реагентов с использованием нового реагента (т.е. находящегося на борту не более 24 часов после регистрации на анализаторе).

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

Рекомендуется обновлять калибровку следующим образом:

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

Контроль качества

Для контроля качества используется контрольный материал PreciControl Multimarker.

Также можно использовать другие пригодные контрольные материалы.

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

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

При необходимости проведите повторный анализ соответствующих образцов.

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

Расчет

Анализатор автоматически рассчитывает концентрацию аналита в каждом образце в пг/мл, пмоль/л или нг/л (с возможностью выбора).

Коэффициенты пересчета: $\text{пг/мл} \times 0.2202 = \text{пмоль/л}$
 $\text{пмоль/л} \times 4.541 = \text{пг/мл}$

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	≤ 428 мкмоль/л или ≤ 25 мг/дл
Гемоглобин	≤ 0.248 ммоль/л или ≤ 400 мг/дл
Интралипид	≤ 1500 мг/дл
Биотин	≤ 4912 нмоль/л или ≤ 1200 нг/мл
Ревматоидный фактор	≤ 400 МЕ/мл

Критерий: для концентраций 1.5–20 пг/мл отклонение составляет ± 3 пг/мл. Для концентраций > 20–2000 пг/мл отклонение составляет ± 15 %.

Не обнаружено эффекта высокой дозы (хук-эффект) при концентрациях АКТГ до 1×10^6 пг/мл.

Действующие вещества фармацевтических препаратов

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

Однако при применении препаратов, содержащих фрагмент 1–24 молекулы АКТГ, измерение АКТГ не рекомендуется из-за отрицательного влияния на результаты сэндвич-теста.

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

1.5–2000 пг/мл или 0.330–440 пмоль/л (определяется по значению предела обнаружения и максимальному значению мастер-калибровки). Значения ниже предела обнаружения отображаются как < 1.5 пг/мл или < 0.330 пмоль/л. Значения выше диапазона измерений отображаются как > 2000 пг/мл или > 440 пмоль/л.

Нижние пределы измерений

Предел измерения холостой пробы, предел обнаружения и предел количественного определения

Предел измерения холостой пробы = 1.00 пг/мл (0.220 пмоль/л)

Предел обнаружения = 1.5 пг/мл (0.330 пмоль/л)

Предел количественного определения = 3.0 пг/мл (0.661 пмоль/л)

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

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

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

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

Разведение

Не требуется благодаря широкому диапазону измерений.

Ожидаемые значения

В исследованиях, проведенных с использованием теста Elecsys ACTH для анализа образцов плазмы крови, отобранных у 354 клинически здоровых взрослых людей, были получены следующие результаты (5–95-й перцентиль):

7.2–63.3 пг/мл (1.6–13.9 пмоль/л)

Образцы плазмы крови были отобраны с 7 до 10 часов утра.

Концентрации АКТГ значительно варьируются в зависимости от физиологического состояния. Поэтому результаты определения АКТГ всегда следует оценивать вместе с одновременно измеряемыми концентрациями кортизола.

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 была установлена с использованием реагентов Elecsys, пулированной плазмы крови человека и контрольных материалов в рамках протокола (EP05-A3) Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI): по 2 постановки в дублях в день на протяжении 21 дня (n = 84). Были получены следующие результаты:

Анализатор cobas e 411					
		Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность	
Образец	Среднее значение пг/мл	Станд. откл. (SD) пг/мл	Коз. ф. вариации (CV) %	Станд. откл. (SD) пг/мл	Коз. ф. вариации (CV) %
Плазма крови человека 1	4.11	0.119	2.9	0.156	3.8
Плазма крови человека 2	24.6	0.294	1.2	0.441	1.8
Плазма крови человека 3	45.6	0.494	1.1	0.638	1.4
Плазма крови человека 4	894	7.09	0.8	13.8	1.5
Плазма крови человека 5	1917	18.5	1.0	33.5	1.7
PC ^{c)} Multimer 1	47.9	0.538	1.1	0.730	1.5
PC Multimer 2	899	6.13	0.7	11.7	1.3

c) PC = PreciControl

Анализатор cobas e 411					
		Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность	
Образец	Среднее значение пмоль/л	Станд. откл. (SD) пмоль/л	Коз. ф. вариации (CV) %	Станд. откл. (SD) пмоль/л	Коз. ф. вариации (CV) %
Плазма крови человека 1	0.905	0.026	2.9	0.034	3.8
Плазма крови человека 2	5.42	0.065	1.2	0.097	1.8
Плазма крови человека 3	10.0	0.109	1.1	0.141	1.4
Плазма крови человека 4	197	1.56	0.8	3.04	1.5
Плазма крови человека 5	422	4.07	1.0	7.38	1.7
PC Multimer 1	10.5	0.119	1.1	0.161	1.5
PC Multimer 2	198	1.35	0.7	2.58	1.3

Анализаторы cobas e 601 и cobas e 602

		Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность	
Образец	Среднее значение пг/мл	Станд. откл. (SD) пг/мл	Коз. ф. вариации (CV) %	Станд. откл. (SD) пг/мл	Коз. ф. вариации (CV) %
Плазма крови человека 1	4.08	0.102	2.5	0.127	3.1
Плазма крови человека 2	25.6	0.322	1.3	0.375	1.5
Плазма крови человека 3	47.2	0.517	1.1	0.634	1.3
Плазма крови человека 4	891	8.90	1.0	13.8	1.6
Плазма крови человека 5	1838	17.0	0.9	31.1	1.7
PC Multimer 1	48.9	0.449	0.9	0.584	1.2
PC Multimer 2	898	7.01	0.8	10.1	1.1

Анализаторы cobas e 601 и cobas e 602

		Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность	
Образец	Среднее значение пмоль/л	Станд. откл. (SD) пмоль/л	Коз. ф. вариации (CV) %	Станд. откл. (SD) пмоль/л	Коз. ф. вариации (CV) %
Плазма крови человека 1	0.898	0.022	2.5	0.028	3.1
Плазма крови человека 2	5.64	0.071	1.3	0.083	1.5
Плазма крови человека 3	10.4	0.114	1.1	0.140	1.3
Плазма крови человека 4	196	1.96	1.0	3.04	1.6
Плазма крови человека 5	405	3.74	0.9	6.85	1.7
PC Multimer 1	10.8	0.099	0.9	0.129	1.2
PC Multimer 2	198	1.54	0.8	2.22	1.1

Сравнение методов

При сравнении теста Elecsys ACTH, [REF] 08946710190 (анализатор cobas e 601; y), с тестом Elecsys ACTH, [REF] 03255751190 (анализатор cobas e 601; x), были получены следующие корреляции (пг/мл):

Количество исследованных образцов: 186

Регрессия Пассинга — Баблока¹¹ Линейная регрессия

$$y = 0.988x + 0.234$$

$$y = 0.998x + 0.091$$

$$r = 0.987$$

$$r = 0.999$$

Концентрации в образцах составляли от 2.07 до 1905 пг/мл.

Elecsys ACTH

cobas®

Аналитическая специфичность

В иммуноteste Elecsys ACTH, предназначенном для определения интактного АКТГ 1-39, используются антитела к 2 участкам молекулы. При добавлении фрагментов или пептидов АКТГ в образец плазмы крови пациента с определенной концентрацией АКТГ интерференция со стороны АКТГ 1-10, АКТГ 11-24, бета-МСГ и бета-эндорфина не наблюдалась.

Фрагменты АКТГ (АКТГ 1-17, АКТГ 1-24, АКТГ CLIP 18-39, АКТГ 22-39, альфа-МСГ 1-13) могут связываться с одним из антител, что отрицательно воздействует на формирование сэндвич-комплекса и приводит к занижению значений АКТГ, как показано в следующей таблице:

Перекрестный реагент	Концентрация перекрестного реагента пг/мл	Фактическая концентрация АКТГ пг/мл	Изменение концентрации АКТГ пг/мл	Перекрестная реактивность %
Отсутствует; референсное значение	0	44.1	неприменимо	неприменимо
АКТГ 1-17	50000	10.6	-33.5	-0.07
	5000	36.9	-7.2	-0.14
	500	42.6	-1.5	-0.31
АКТГ 1-24	50000	10.2	-33.9	-0.07
	5000	37.9	-6.2	-0.12
	500	42.5	-1.6	-0.32
АКТГ 18-39	50000	2.0	-42.1	-0.08
	5000	14.9	-29.2	-0.58
	500	37.0	-7.1	-1.42
АКТГ 22-39	50000	0.00	-44.1	-0.09
	5000	6.3	-37.8	-0.76
	500	29.4	-14.7	-2.94
альфа-МСГ	50000	12.3	-31.8	-0.06
	5000	34.3	-9.8	-0.20
	500	41.3	-2.8	-0.56

Измерение АКТГ не рекомендуется на фоне применения препаратов, содержащих фрагмент 1-24 молекулы АКТГ. ПОМК (частично очищенный, из клеточной линии аденомы) показал перекрестную реактивность около 1.6 % при концентрации 1560 пмоль/л, что превышает физиологическую концентрацию предшественников АКТГ в кровотоке примерно в 40 раз.²

Список литературы

- 1 Cone RD. Anatomy and regulation of the central melanocortin system. *Nature Neurosci* 2005;8:571-578.
- 2 Talbot JA, Kane JW, White A. Analytical and clinical aspects of adrenocorticotrophin determination. *Ann Clin Biochem* 2003;40:453-471.
- 3 Jacobson L. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis regulation. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005;34:271-292.
- 4 Arit W, Stewart PM. Adrenal corticosteroid biosynthesis, metabolism, and action. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005;34:293-313.
- 5 Lin L, Achermann JC. The Adrenal. *Horm Res* 2004;62:22-29.
- 6 Engelmann M, Landgraf R, Wotjak CT. The hypothalamic-neurohypophyseal system regulates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis under stress: an old concept revisited. *Front Neuroendocrinol* 2004;25:132-149.

- 7 Beauregard C, Dickstein G, Lacroix A. Classic and recent etiologies of Cushing's syndrome: diagnosis and therapy. *Treat Endocrinol* 2002;1:79-94.
- 8 Lindsay JR, Nieman LK. Differential diagnosis and imaging in Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005;34:403-421.
- 9 Napier C, Pearce SHS. Current and emerging therapies for Addison's disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014;21:147-153.
- 10 Oliver RL, Davis JR, White A. Characterization of ACTH related peptides in ectopic Cushing's syndrome. *Pituitary* 2003;6:119-126.
- 11 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.

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

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

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

Символы

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

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

Дополнения, удаления или изменения отображаются на индикаторе изменений в полях.

© 2021, Roche Diagnostics

CE 0123



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com
+800 5505 6006



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

Показания

Иммунотест для in vitro диагностики. Предназначен для количественного определения адренокортикотропного гормона (АКТГ) в ЭДТА-плазме крови человека.

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

Противопоказания

Не применимо. Изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Побочные действия

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

Аналитическая Чувствительность

Аналитическая чувствительность не более 1,5 пг/мл (0.330 пмоль/л).

Линейность

Допустимое отклонение от линейности в диапазоне концентраций 10 пг/мл - 2000 пг/мл в пределах 86-114%.

Воспроизводимость

Максимально допустимый коэффициент вариации не более 7,6%.

Тест на открытие

Восстановление одинаково смешанных образцов 1 (PreciControl Multimarker 1) и 2 (CAL 2 ACTH) находится в пределах 90-110%

Интерсепт

Интерсепт	Диапазон концентраций, пг/мл
20%	230 — 660
50%	850 — 1250
80%	1400 — 1850

pH

R1	6,0 – 6,4 (при 25°C)
R2	6,1 – 6,3 (при 25°C)
M	7,4 ± 0,05

Плотность

R1	0,906-1,108 г/см ³
R2	0,906-1,108 г/см ³
M	1,01 г/см ³ ± 5%

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

Реагенты в кассете для количественного определения адренокортикотропного гормона (АКТГ) в плазме иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys ACTH cobas e analyzers).

Продукция Рош, обязательно снабжена инструкцией по применению. Инструкция по применению предоставляется пользователю отдельно. Печатная версия инструкции по применению не вложена физически в состав каждой упаковки изделия, при этом она печатается отдельно и предоставляется

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

Для получения дополнительного экземпляра печатной версии инструкции по применению необходимо обратиться к Уполномоченному представителю производителя на территории РФ:

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

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

Упаковка

Реагенты готовы к применению, поставляются в кассете и не должны разделяться. Одна кассета рассчитана на 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 в первом, втором и третьем отделениях кассеты (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): 95 мм ±10% x 46 мм ±10% x 114 мм ±10%

Вес: 137 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 Регламентом 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
	Знак СЕ с указанием номера уполномоченного органа		Содержимое
	Глобальный номер предмета торговли		Дата изготовления
	Температурный диапазон		Содержимого достаточно для проведения n-количества тестов
	Вверх		QR – код
	Опасность для здоровья		Уникальный идентификатор товара

Маркировка картонной упаковки

1. Наименование
2. Каталожный номер
3. Глобальный номер предмета торговли (GTIN)
4. Название и адрес производителя
5. Страна происхождения
6. Содержимое
7. Содержит достаточно для 100 испытаний
8. Номер лота
9. Срок годности
10. Только для диагностики *in vitro*
11. СЕ-маркировка с указанием номера уполномоченного органа
12. Температурные ограничения
13. Предупреждение: Обратитесь к инструкции по применению, ссылка на ресурс с эксплуатационной документацией
14. Кодовое обозначение опасности: H317
15. Коды мер предосторожности: P261, P272, P280, P501
16. Коды ответных мер: P333+P313, P362+P364
17. Предупреждение: Опасность для здоровья
18. QR – код
19. Дата изготовления
20. Условное обозначение способа хранения: какая из сторон должна быть сверху
21. Логотип изготовителя
22. Уникальный идентификатор товара

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. Логотип изготовителя
11. Предупреждение: Опасность для здоровья
12. Кодовое обозначение опасности: H317
13. Штрих-код

Макет маркировки на русском языке

Реагенты в кассете для количественного определения адренокортикотропного гормона (АКТГ) в плазме иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys ACTH cobas e analyzers)

Регистрационное удостоверение № РЗН 2022/18480 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 08946710190

Требования к маркировке групповой упаковки (транспортной тары), установленные изготовителем

Товар с транспортной (групповой) маркировкой упаковки используется только для перемещения изделия с производственной площадки до собственного склада производителя на территории страны изготовителя. Т.о. товар с транспортной маркировкой не поставляется на территорию РФ. На транспортной маркировке указаны сведения, имеющиеся на регулярной маркировке, в том числе дата производства продукта фиксирована.

Условия транспортировки

Перед отправкой с завода продукт проходит контрольные проверки. Международные символы на упаковке и специальные инструкции по обращению указывают транспортировщику, как следует обращаться с этим продуктом. При получении продукта внимательно осмотрите упаковку. При наличии любых следов неправильного обращения или повреждения немедленно обратитесь в отдел обслуживания клиентов компании «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ") или к региональному поставщику. Транспортировка осуществляется всеми видами транспорта в крытых транспортных средствах в соответствии с правилами перевозки грузов, действующими на каждом виде транспорта. Температура при транспортировке 2-8°C.

Стерилизация

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

Требования к охране окружающей среды

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

Утилизация

Во избежание возможного загрязнения окружающей среды Реагенты в кассете с истекшим сроком годности, а также отходы, использованных реагентов, должны утилизироваться в

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 упаковок.

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 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 ROCHE DIAGNOSTICS GmbH НЕ НЕСЕТ ОТВЕТСТВЕННОСТИ ЗА СЛУЧАЙНЫЕ, НЕПРЯМЫЕ, СПЕЦИАЛЬНЫЕ ИЛИ КОСВЕННЫЕ УБЫТКИ. По вопросам, связанным с качеством изделий, а также с их работой, нужно обращаться к Уполномоченному представителю производителя на территории РФ:

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

Претензии по качеству (рекламация)

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

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

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

Примечание:

Анализаторы и модули иммунохимическими «cobas e»:

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

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 c 501 и cobas e 601).

Используются совместно с:

Набор калибраторов для количественного определения адренокортикотропного гормона (АКТГ) в плазме иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (ACTH CalSet cobas e analyzers), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany, Регистрационное удостоверение № РЗН 2022/16832.

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, 10.02.2023

[Подпись]
Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)
Нотариус в г. Маннхайм

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

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

Elecsys ACTH

Текст на русском языке Инструкции по применению на медицинское изделие: **Реагенты в кассете для количественного определения адренокортикотропного гормона (АКТГ) в плазме иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (Elecsys ACTH cobas e analyzers)**

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

РАЗРАБОТЧИК

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

Утверждено

«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Дата: 09 февраля 2023 года

От имени

[подпись]

Андреа Вебер (Andrea Weber)

Менеджер отдела глобального нормативно-правового регулирования

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

Сандхофер Штрассе 116

D-68305 Маннхайм

(Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim)]

2023

«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

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: Д-р Клаудия Фляйшер (Claudia Fleischer); Клеменс Шмид (Clemens Schmid)

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

Список литературы

- 1 Коун Р.Д. (Cone RD). "Анатомия и регуляция центральной меланокортиновой системы". Журнал "Природа. Нейробиология" 2005;8:571-578.
- 2 Тэлбот Д.А., Кейн Д.В., Уайт А. (Talbot JA, Kane JW, White A). "Аналитические и клинические аспекты определения адренокортикотрофина". Журнал "Анналы клинической биохимии" 2003;40:453-471.
- 3 Джейкобсон Л. (Jacobson L). "Регуляция гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной оси". Журнал "Эндокринологических Клиник обмена веществ в Северной Америки" 2005;34:271-292.
- 4 Арлт В., Стюарт П.М. (Arlt W, Stewart PM). "Биосинтез, метаболизм и действие кортикостероидов надпочечников". Журнал "Эндокринологических Клиник обмена веществ в Северной Америки" 2005;34:293-313.
- 5 Лин Л., Ачерманн Д.К. (Lin L, Achermann JC). "Надпочечники". Журнал "Гормональные исследования" 2004;62:22-29.
- 6 Энгельманн М., Ландграф Р., Вотжак К.Т. (Engelmann M, Landgraf R, Wotjak CT). "Гипоталамо-нейрогипофизарная система регулирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось в условиях стресса: старая концепция пересмотрена". Журнал "Границы в нейроэндокринологии" 2004;25:132-149.
- 7 Борегард К., Дикштейн Д., Лакруа А. (Beauregard C, Dickstein G, Lacroix A). "Классическая и новейшая этиология синдрома Кушинга: диагностика и терапия". Журнал "Лечение и эндокринология" 2002;1:79-94.
- 8 Линдсей Д.Р., Ньюман Л.К. (Lindsay JR, Nieman LK). "Дифференциальная диагностика и визуализация при синдроме Кушинга". Журнал "Эндокринологических Клиник обмена веществ в Северной Америки" 2005;34:403-421.
- 9 Напье К., Пирс С.Х.С. (Napier C, Pearce SHS). "Современные и новые методы лечения болезни Эддисона". Журнал "Общепризнанное мнение в интенсивной терапии" 2014;21:147-153.
- 10 Оливер Р.Л., Дэвис Д.Р., Уайт А. (Oliver RL, Davis JR, White A). "Характеристика пептидов, связанных с АКТГ, при эктопическом синдроме Кушинга". Журнал "Гипофиз" 2003;6:119-126.
- 11 Баблок В., Пассинг Х., Бендер Р. (Bablok W, Passing H, Bender R) и др. "Общий регрессионный метод для преобразования метода". Применение методов линейной регрессии для исследований сравнения методов, применяемых в клинической химии, Часть III". "Журнал клинической химии и клинической биохимии" 1988 Ноя;26(11):783-790.

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

Перевод выполнила переводчик
Грачева Вероника Александровна



Российская Федерация

Город Москва

Седьмого июня две тысячи двадцать третьего года

Я, Тумина Вера Андреевна, нотариус города Москвы, свидетельствую верность копии с представленного мне документа.

Зарегистрировано в реестре: № 77/2347-н/77-2023- 7-345.

Уплачено за совершение нотариального действия: 200 руб. 00 коп.

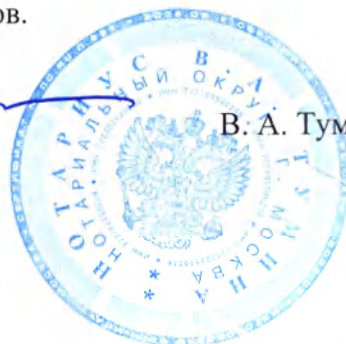


В. А. Тумина

В. А. Тумина

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

В. А. Тумина



В. А. Тумина





Notarin in Mannheim

Claudia Seeler

Mannheim, den 10.02.2023

Die Übereinstimmung nachstehender Fotokopie mit dem Original wird hiermit
beglaubigt.

Beglaubigte Ablichtung

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

NOTARE

SEELE & DR. FELLMETH

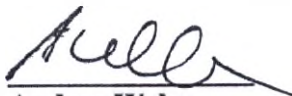


ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ**(INSTRUCTION FOR USE)****НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ**

«Реагенты в кассете для количественного определения адренокортикотропного гормона (АКТГ) в плазме иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys ACTH cobas e analyzers)»
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: 09 February 2023****i.V.****Andrea Weber****Manager Global Regulatory Affairs****Stamp**

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Straße 116
D-68305 Mannheim

2023

REF



SYSTEM

08946728190

08946728500

100

cobas e 402

cobas e 801

Русский

Системная информация

Краткое название	ACN (номер теста)
АКТГ	10206

Назначение

Иммунотест для in vitro диагностики. Предназначен для количественного определения аденокортикотропного гормона (АКТГ) в ЭДТА-плазме крови человека.

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

Теоретическое обоснование

Аденокортикотропный гормон (АКТГ), или кортикотропин, представляет собой пептидный гормон, состоящий из 39 аминокислот. Он вырабатывается в передней доле гипофиза в составе молекулы-предшественника проопиомеланокортина (ПОМК). Тканеспецифичное расщепление приводит к образованию АКТГ и ряда родственных пептидов.^{1,2}

АКТГ стимулирует синтез и секрецию глюкокортикоидов (особенно кортизола) в коре надпочечников.

Синтез глюкокортикоидов регулируется несколькими факторами.^{3,4,5,6} После стимуляции (например, при физическом усилии или вследствие циркадных ритмов) в гипоталамусе секретируется кортикотропин-рилизинг гормон (КРГ). КРГ воздействует на гипофиз, который, в свою очередь, синтезирует и секретирует АКТГ. АКТГ стимулирует секрецию глюкокортикоидов надпочечниками. Секрция КРГ и АКТГ ингибируется при высоких концентрациях глюкокортикоидов в крови с помощью механизма отрицательной обратной связи.

Наблюдаются суточные колебания концентрации АКТГ с высокими уровнями концентрации утром и низкими вечером. Поэтому для интерпретации результатов, как и в случае с кортизолом, важно знать время отбора образца плазмы крови.

Определение концентрации АКТГ в плазме крови показано для дифференциальной диагностики болезни Кушинга (гиперсекреция АКТГ), АКТГ-продуцирующей опухоли гипофиза (например, при синдроме Нельсона), гипопитуитаризма, сопровождающегося дефицитом АКТГ, и синдрома эктопической продукции АКТГ.^{7,8} В дополнение к измерению концентрации кортизола определение АКТГ может использоваться в сочетании с подавляющими или стимулирующими тестами для определения причины гиперсекреции глюкокортикоидов. Аналогичным образом, измерения АКТГ могут использоваться для дифференциальной диагностики аденокортикальной недостаточности (болезнь Аддисона).⁹

АКТГ, который продуцируется не в гипофизе, называется эктопическим¹⁰ и часто ассоциирован с мелкоклеточным раком легкого. В редких случаях эктопический АКТГ может секретироваться опухолями тимуса, аденокарциномами поджелудочной железы или бронхиальными карциномами. Эти опухоли часто секретируют предшественники АКТГ (ПОМК и про-АКТГ).

В тесте Elecsys ACTH используются 2 моноклональных антитела, специфичных к АКТГ (9-12) и к С-концевой области молекулы АКТГ (АКТГ 36-39).

Из-за общей антигенной структуры антитела распознают интактный биологически активный АКТГ 1-39 и предшественники АКТГ ПОМК и про-АКТГ.²

Принцип метода

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

- 1-я инкубация: 30 мкл образца, биотинилированное моноклональное антитело, специфичное к АКТГ, и специфичное к АКТГ моноклональное антитело, меченное рутениевым комплексом¹¹, вступают в реакцию с формированием сэндвич-комплекса.

- 2-я инкубация: После добавления микрочастиц, покрытых стрептавидином, образовавшийся комплекс связывается с твердой фазой посредством взаимодействия биотина и стрептавида.
- Реакционная смесь аспирируется в измерительную ячейку, где микрочастицы оседают на поверхность электрода в результате магнитного взаимодействия. Затем с помощью ProCell 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.

а) Трис(2,2'-бипиридил)рутение(II)-комплекс (Ru(bpy)₃²⁺)

Реагенты — рабочие растворы

Кассета cobas e промаркирована как ACTH.

- M Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 1 флакон, 5.8 мл: Микрочастицы, покрытые стрептавидином, 0.72 мг/мл; консервант.
- R1 Анти-АКТГ-Ат-биотин, 1 флакон, 7.2 мл: Биотинилированное моноклональное анти-АКТГ антитело (мышинное), 0.3 мг/л; MES^{b)} буфер 50 ммоль/л, pH 6.2; консервант.
- R2 Анти-АКТГ-Ат-Ru(bpy)₃²⁺, 1 флакон, 7.2 мл: Моноклональное анти-АКТГ антитело (мышинное), меченное рутениевым комплексом, 0.3 мг/л; MES буфер 50 ммоль/л, pH 6.2; консервант.

b) MES = 2-морфолино-этансульфоновая кислота

Меры предосторожности и предупреждения

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

Отходы из инфекционных отделений или микробиологических лабораторий:

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

Вредное воздействие на окружающую среду:

Применяйте все соответствующие местные правила в отношении безопасной утилизации.

Паспорт безопасности предоставляется профессиональному пользователю по запросу.

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



Предупреждение

H317 Может вызывать аллергическую реакцию кожи.

Меры предосторожности:

- P261 Старайтесь не вдыхать пыль / дым / газ / туман / пары / аэрозоли.
- P272 Загрязненную рабочую одежду не следует выносить за пределы рабочего места.
- P280 Носите защитные перчатки.

Ответные действия:

R333 + R313 При появлении раздражения кожи или сыпи: Обратиться за медицинской консультацией / помощью.

R362 + R364 Снимите загрязненную одежду и постирайте ее перед следующим использованием.

Меры предосторожности при утилизации:

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

Маркировка о безопасности продукта соответствует руководству EU GHS.

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

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

Приготовление рабочего раствора

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

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

Хранение и стабильность

Хранить при 2-8 °C.

Не замораживать.

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

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

Сбор и подготовка материала для исследования

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

K₂-ЭДТА и K₃-ЭДТА плазма, собранная с использованием силиконизированных стеклянных пробирок или пластиковых пробирок, так как АКТГ адсорбируются несиликонизированными стеклянными трубками и потому уменьшают значения АКТГ в образце.² Не используйте другие типы образцов плазмы.

Критерий для K₂-ЭДТА плазмы: Угловой коэффициент 0.85-1.15 + коэффициент корреляции ≥ 0.95 для сравнения метода с K₃-ЭДТА плазмой.

Для отбора образцов используйте только предварительно охлажденные пробирки. После отбора крови незамедлительно поместите пробирки на лед. Для отделения плазмы крови используйте центрифугу с охлаждением. Тестирование образцов следует выполнить незамедлительно, в противном случае их необходимо заморозить при -20 °C (± 5 °C).

Стабильность: 3 часа при 2-8 °C, затем 2 часа при 20-25 °C, 10 недель при -20 °C (± 5 °C). Допускается только однократное замораживание.

Указанные типы образцов были протестированы с применением пробирок для отбора проб, которые были коммерчески доступны на момент проведения тестирования, т.е. были протестированы не все возможные типы пробирок не всех производителей. Системы сбора образцов различных производителей могут содержать различные вещества, которые в некоторых случаях могут повлиять на результаты испытаний. При обработке образцов в первичных пробирках (системах сбора образцов) следуйте инструкциям производителя пробирок.

Пробы, содержащие осадок, необходимо центрифугировать перед выполнением исследования.

Не использовать образцы, инактивированные посредством тепловой обработки.

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

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

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

Состав набора

См. раздел "Реагенты – рабочие растворы".

Необходимые материалы (не входят в набор)

- [REF] 08959820190, ACTH CalSet, для 4 x 1.0 мл
- [REF] 05341787190, PreciControl Multimarker, для 6 x 2.0 мл
- Общее лабораторное оборудование
- Анализатор **cobas e**
- Вспомогательные материалы для анализаторов **cobas e 402** и **cobas e 801**:
 - [REF] 06908799190, ProCell II M, 2 x 2 л, субстрат-реагент
 - [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 л, промывающий буфер
 - [REF] 07485409001, Reservoir Cup, 8 контейнеров для ProCell II M и CleanCell M
 - [REF] 06908853190, PreClean II M, 2 x 2 л, промывочный раствор
 - [REF] 05694302001, Assay Tip/Assay Cup, комплект аналитических пробирок и одноразовых наконечников из 6 упаковок x 6 штативов x 105 наконечников и 105 пробирок, 3 мешка для отходов
 - [REF] 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 контейнера с адаптерами для чистящего раствора ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, используемого для очистки путей циркуляции измерительного блока Liquid Flow Cleaning Detection Unit
 - [REF] 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 контейнер с адаптером для чистящего раствора ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, используемого для очистки путей циркуляции блока предварительной промывки Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
 - [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 мл, чистящий раствор

Анализ

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

Перемешивание микрокапсул перед использованием происходит автоматически.

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

Калибровка

Прослеживаемость: этот метод был стандартизирован гравиметрически с использованием синтетического АКТГ, произведенного компанией Roche.

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

Частота калибровки: калибровка должна быть выполнена однократно для каждого лота реагента с использованием свежего реагента (т.е. кассеты **cobas e**, которая находится на борту анализатора не более 24 часов после регистрации).

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

Обновление калибровки рекомендовано в следующих случаях:

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

Контроль качества

Для контроля качества используется контрольный материал PreciControl Multimarker.

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 каждом образце в пг/мл, пмоль/л или нг/л (с возможностью выбора).

Коэффициенты пересчета: $\text{пг/мл} \times 0.2202 = \text{пмоль/л}$
 $\text{пмоль/л} \times 4.541 = \text{пг/мл}$

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	≤ 428 мкмоль/л или ≤ 25 мг/дл
Гемоглобин	≤ 0.248 ммоль/л или ≤ 400 мг/дл
Интралипид	≤ 1500 мг/дл
Биотин	≤ 4912 нмоль/л или ≤ 1200 нг/мл
Ревматоидный фактор	≤ 400 МЕ/мл

Критерий: для концентраций 1.5-20 пг/мл отклонение составляет ± 3 пг/мл. Для концентраций $> 20-2000$ пг/мл отклонение составляет $\pm 15\%$.

Не обнаружено эффекта высокой дозы (хук-эффект) при концентрациях АКТГ до 1×10^6 пг/мл.

Действующие вещества фармацевтических препаратов

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

Однако при применении препаратов, содержащих фрагмент 1-24 молекулы АКТГ, измерение АКТГ не рекомендуется из-за отрицательного влияния на результаты сэндвич-теста.

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

1.5-2000 пг/мл или 0.330-440 пмоль/л (определяется по значению предела обнаружения и максимальному значению мастер-калибровки). Значения ниже предела обнаружения отображаются как < 1.5 пг/мл или < 0.330 пмоль/л. Значения выше диапазона измерений отображаются как > 2000 пг/мл или > 440 пмоль/л.

Нижние пределы измерений

Предел измерения холостой пробы, предел обнаружения и предел количественного определения

Предел измерения холостой пробы = 1.00 пг/мл (0.220 пмоль/л)

Предел обнаружения = 1.5 пг/мл (0.330 пмоль/л)

Предел количественного определения = 3.0 пг/мл (0.661 пмоль/л)

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

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

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

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

Разведение

Не требуется благодаря широкому диапазону измерений.

Ожидаемые значения

В исследованиях, проведенных с использованием теста Elecsys ACTH для анализа образцов плазмы крови, отобранных у 354 клинически здоровых взрослых людей, были получены следующие результаты (5-95-й перцентиль):

7.2-63.3 пг/мл (1.6-13.9 пмоль/л)

Образцы плазмы крови были отобраны с 7 до 10 часов утра.

Концентрации АКТГ значительно варьируются в зависимости от физиологического состояния. Поэтому результаты определения АКТГ всегда следует оценивать вместе с одновременно измеряемыми концентрациями кортизола.

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 плазмы крови человека и контролей согласно протоколу (EP05-A3) Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI): 2 серии в дублях для каждого 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) %
Плазма крови человека 1	3.79	0.170	4.5	0.272	7.2
Плазма крови человека 2	25.9	0.334	1.3	0.746	2.9
Плазма крови человека 3	52.8	0.675	1.3	1.54	2.9
Плазма крови человека 4	886	9.66	1.1	25.1	2.8

Анализаторы cobas e 402 и cobas e 801					
		Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность	
Образец	Среднее значение пг/мл	Станд. откл. (SD) пг/мл	Коеф. вариации (CV) %	Станд. откл. (SD) пг/мл	Коеф. вариации (CV) %
Плазма крови человека 5	1919	18.8	1.0	61.9	3.2
PC ^{c)} Multimarker 1	49.5	0.604	1.2	1.65	3.3
PC Multimarker 2	867	5.78	0.7	27.6	3.2

c) PC = PreciControl

Анализаторы cobas e 402 и cobas e 801					
		Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность	
Образец	Среднее значение пмоль/л	Станд. откл. (SD) пмоль/л	Коеф. вариации (CV) %	Станд. откл. (SD) пмоль/л	Коеф. вариации (CV) %
Плазма крови человека 1	0.835	0.037	4.5	0.060	7.2
Плазма крови человека 2	5.70	0.074	1.3	0.164	2.9
Плазма крови человека 3	11.6	0.149	1.3	0.339	2.9
Плазма крови человека 4	195	2.13	1.1	5.53	2.8
Плазма крови человека 5	423	4.14	1.0	13.6	3.2
PC Multimarker 1	10.9	0.133	1.2	0.363	3.3
PC Multimarker 2	191	1.27	0.7	6.08	3.2

Сравнение методов

а) При сравнении теста Elecsys ACTH, [REF] 08946728190 (анализатор cobas e 801; у), с тестом Elecsys ACTH, [REF] 07026684190 (анализатор cobas e 801; х), были получены следующие корреляции (пг/мл):

Количество исследованных образцов: 146

Регрессия Пассинга — Баблока¹¹ Линейная регрессия

$$y = 1.02x + 3.46$$

$$y = 1.02x + 2.78$$

$$r = 0.972$$

$$r = 1.00$$

Концентрации в образцах составляли от 1.68 до 1838 пг/мл.

б) При сравнении теста Elecsys ACTH, [REF] 08946728190 (анализатор cobas e 402; у), с тестом Elecsys ACTH, [REF] 08946728190 (анализатор cobas e 801; х), были получены следующие корреляции (пг/мл):

Количество исследованных образцов: 182

Регрессия Пассинга — Баблока¹¹ Линейная регрессия

$$y = 0.969x - 0.500$$

$$y = 0.936x + 2.39$$

$$r = 0.980$$

$$r = 0.998$$

Концентрации в образцах составляли от 2.41 до 1983 пг/мл.

Аналитическая специфичность

Иммуноанализ Elecsys ACTH, основанный на использовании 2 антител, предназначен для определения интактного АКТГ 1-39. При добавлении фрагментов или пептидов АКТГ в образец плазмы крови пациента с определенной концентрацией АКТГ интерференция со стороны АКТГ 1-10, АКТГ 11-24, бета-МСГ, бета-эндорфина и ПОМК не наблюдалась.

Фрагменты АКТГ (АКТГ 1-17, АКТГ 1-24, АКТГ CLIP 18-39, АКТГ 22-39, альфа-МСГ 1-13) могут связываться с одним из антител, что отрицательно воздействует на формирование сэндвич-комплекса и приводит к занижению значений АКТГ, как показано в следующей таблице:

Реагент для перекрестного связывания	Концентрация реагента для перекрестного связывания пг/мл	Фактическая концентрация АКТГ пг/мл	Изменение концентрации АКТГ пг/мл	Перекрестная реактивность %
Отсутствует; референсное значение	0	55.4	неприменимо	неприменимо
АКТГ 1-17	50000	16.9	- 38.5	- 0.077
	5000	50.9	- 4.5	- 0.089
	500	54.4	- 1.0	- 0.203
АКТГ 1-24	50000	10.1	- 45.3	- 0.091
	5000	49.1	- 6.3	- 0.126
	500	55.3	- 0.1	- 0.022
АКТГ 18-39 (CLIP)	50000	47.8	- 7.6	- 0.015
	5000	54.7	- 0.7	- 0.013
	500	55.8	0.4	0.075
АКТГ 22-39	50000	7.58	- 47.8	- 0.096
	5000	37.5	- 17.9	- 0.357
	500	52.9	- 2.5	- 0.491
АКТГ 1-13 (альфа-МСГ)	50000	29.2	- 26.2	- 0.052
	5000	51.4	- 4.0	- 0.080
	500	55.3	- 0.1	- 0.022

Список литературы

- 1 Cone RD. Anatomy and regulation of the central melanocortin system. *Nature Neurosci* 2005;8:571-578.
- 2 Talbot JA, Kane JW, White A. Analytical and clinical aspects of adrenocorticotrophin determination. *Ann Clin Biochem* 2003;40:453-471.
- 3 Jacobson L. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis regulation. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005;34:271-292.
- 4 Arlt W, Stewart PM. Adrenal corticosteroid biosynthesis, metabolism, and action. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005;34:293-313.
- 5 Lin L, Achermann JC. The Adrenal. *Horm Res* 2004;62:22-29.
- 6 Engelman M, Landgraf R, Wotjak CT. The hypothalamic-neurohypophyseal system regulates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis under stress: an old concept revisited. *Front Neuroendocrinol* 2004;25:132-149.
- 7 Beauregard C, Dickstein G, Lacroix A. Classic and recent etiologies of Cushing's syndrome: diagnosis and therapy. *Treat Endocrinol* 2002;1:79-94.
- 8 Lindsay JR, Nieman LK. Differential diagnosis and imaging in Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005;34:403-421.

Elecsys ACTH

cobas®

- 9 Napier C, Pearce SHS. Current and emerging therapies for Addison's disease. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2014;21:147-153.
- 10 Oliver RL, Davis JR, White A. Characterization of ACTH related peptides in ectopic Cushing's syndrome. Pituitary 2003;6:119-126.
- 11 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

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

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

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

Символы

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

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

Дополнения, удаления или изменения отображаются на индикаторе изменений в полях.

© 2021, Roche Diagnostics

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 адренокортикотропного гормона (АКТГ) в ЭДТА-плазме крови человека.

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

Противопоказания

Не применимо. Изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Побочные действия

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

Аналитическая Чувствительность

Аналитическая чувствительность не более 1,5 пг/мл (0.330 пмоль/л).

Линейность

Допустимое отклонение от линейности в диапазоне концентраций 10 пг/мл - 2000 пг/мл в пределах 86-114%.

Воспроизводимость

Максимально допустимый коэффициент вариации не более 7,6%.

Тест на открытие

Восстановление одинаково смешанных образцов 1 (PreciControl Multimarker 1) и 2 (CAL 2 ACTH) находится в пределах 90-110%

Интерсепт

Интерсепт	Диапазон концентраций, пг/мл
20%	230 — 660
50%	850 — 1250
80%	1400 — 1850

pH

R1	6,0 – 6,4 (при 25°C)
R2	6,1 – 6,3 (при 25°C)
M	7,4 ± 0,05

Плотность

R1	0,906-1,108 г/см ³
R2	0,906-1,108 г/см ³
M	1,01 г/см ³ ± 5%

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

Реагенты в кассете для количественного определения адренокортикотропного гормона (АКТГ) в плазме иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys ACTH cobas e analyzers).

Продукция Рош, обязательно снабжена инструкцией по применению. Инструкция по применению предоставляется пользователю отдельно. Печатная версия инструкции по применению не вложена физически в состав каждой упаковки изделия, при этом она печатается отдельно и предоставляется

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

Для получения дополнительного экземпляра печатной версии инструкции по применению необходимо обратиться к Уполномоченному представителю производителя на территории РФ:

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

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

Упаковка

Реагенты готовы к применению, поставляются в кассете и не должны разделяться. Одна кассета рассчитана на 100 тестов. Кассета разделена на три отделения (флакона): флакон с прозрачной крышкой – М, 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 в первом, втором и третьем отделениях кассеты (Флакон с реагентом М (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%

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): 95 мм ±10% x 34 мм ±10% x 114 мм ±10%. Вес: 103 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 Регламентом 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
	Знак CE с указанием номера уполномоченного органа		Содержимое
	Глобальный номер предмета торговли		Дата изготовления
	Температурный диапазон		Содержимого достаточно для проведения n-количества тестов
	Вверх		QR – код
	Опасность для здоровья		Уникальный идентификатор товара

Маркировка картонной упаковки

1. Наименование
2. Каталожный номер
3. Глобальный номер предмета торговли (GTIN)
4. Название и адрес производителя
5. Страна происхождения
6. Содержимое
7. Содержит достаточно для 100 испытаний
8. Номер лота
9. Срок годности
10. Только для диагностики *in vitro*
11. CE-маркировка с указанием номера уполномоченного органа
12. Температурные ограничения
13. Предупреждение: Обратитесь к инструкции по применению, ссылка на ресурс с эксплуатационной документацией
14. Кодовое обозначение опасности: H317
15. Коды мер предосторожности: P261, P272, P280, P501
16. Коды ответных мер: P333+P313, P362+P364
17. Предупреждение: Опасность для здоровья
18. QR – код
19. Дата изготовления
20. Условное обозначение способа хранения: какая из сторон должна быть сверху
21. Логотип изготовителя
22. Уникальный идентификатор товара

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. Логотип изготовителя
11. Предупреждение: Опасность для здоровья
12. Кодовое обозначение опасности: H317
13. Содержит достаточно для 100 испытаний

Макет маркировки на русском языке

Реагенты в кассете для количественного определения адренокортикотропного гормона (АКТГ) в плазме иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys ACTH cobas e analyzers)

Регистрационное удостоверение № P3H 2022/18480 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 08946728190

Требования к маркировке групповой упаковки (транспортной тары), установленные изготовителем

Товар с транспортной (групповой) маркировкой упаковки используется только для перемещения изделия с производственной площадки до собственного склада производителя на территории страны изготовителя. Т.о. товар с транспортной маркировкой не поставляется на территорию РФ. На транспортной маркировке указаны сведения, имеющиеся на регулярной маркировке, в том числе дата производства продукта фиксирована.

Условия транспортировки

Перед отправкой с завода продукт проходит контрольные проверки. Международные символы на упаковке и специальные инструкции по обращению указывают транспортировщику, как следует обращаться с этим продуктом. При получении продукта внимательно осмотрите упаковку. При наличии любых следов неправильного обращения или повреждения немедленно обратитесь в отдел обслуживания клиентов компании «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ") или к региональному поставщику. Транспортировка осуществляется всеми видами транспорта в крытых транспортных средствах в соответствии с правилами перевозки грузов, действующими на каждом виде транспорта. Температура при транспортировке 2-8°C.

Стерилизация

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

Требования к охране окружающей среды

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

Утилизация

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

Во избежание возможного загрязнения окружающей среды Реагенты в кассете с истекшим сроком годности, а также отходы, использованных реагентов, должны утилизироваться в соответствии с местными государственными и / или общими нормативными требованиями.

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

Утилизация отходов упаковок.

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 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 ROCHE DIAGNOSTICS GmbH НЕ НЕСЕТ ОТВЕТСТВЕННОСТИ ЗА СЛУЧАЙНЫЕ, НЕПРЯМЫЕ, СПЕЦИАЛЬНЫЕ ИЛИ КОСВЕННЫЕ УБЫТКИ.

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

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

Претензии по качеству (рекламация)

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

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

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

Примечание:

Модули иммунохимическими «cobas e»:

cobas e 801: Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа "cobas" (cobas) в различных конфигурациях, с принадлежностями, вариант исполнения: "cobas 8000" (cobas 8000), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № ФСЗ 2012/12764 (состоит из модулей cobas c502/701/702 и cobas e602/e801).

Платформа модульная для биохимического и иммунохимического анализа "cobas" (cobas) в различных конфигурациях, с принадлежностями, вариант исполнения: "cobas pro" (cobas pro), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № ФСЗ 2012/12764 (состоит из модулей cobas c 503 и cobas e 801).

cobas e 402: 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 c303, cobas e402).

Используются совместно с:

Набор калибраторов для количественного определения адренокортикотропного гормона (АКТГ) в плазме иммунохемилюминесцентным методом на анализаторах и модулях иммунохимических cobas e (ACTH CalSet cobas e analyzers), производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany, Регистрационное удостоверение № РЗН 2022/16832.

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, 10.02.2023

[Подпись]

Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)

Нотариус в г. Маннхайм

[Гербовая печать: Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)

Нотариус в г. Маннхайм]

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

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

Elecsys АСТН

Текст на русском языке Инструкции по применению на медицинское изделие: **Реагенты в кассете для количественного определения адренокортикотропного гормона (АКТГ) в плазме иммунохемилюминесцентным методом на модулях иммунохимических cobas e (Elecsys АСТН cobas e analyzers)**

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

РАЗРАБОТЧИК

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

Утверждено

«Рош Диагностикас ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Дата: 09 февраля 2023 года

От имени

[подпись]

Андреа Вебер (Andrea Weber)

Менеджер отдела глобального нормативно-правового регулирования

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

Сандхофер Штрассе 116

D-68305 Маннхайм

(Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim)]

2023

«Рош Диагностикас ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

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: Д-р Клаудия Фляйшер (Claudia Fleischer); Клеменс Шмид (Clemens Schmid)

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

Список литературы

- 1 Коун Р.Д. (Cone RD). "Анатомия и регуляция центральной меланокортиновой системы". Журнал "Природа. Нейробиология" 2005;8:571-578.
- 2 Тэлбот Д.А., Кейн Д.В., Уайт А. (Talbot JA, Kane JW, White A). "Аналитические и клинические аспекты определения адренокортикотрофина". Журнал "Анналы клинической биохимии" 2003;40:453-471.
- 3 Джейкобсон Л. (Jacobson L). "Регуляция гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной оси". Журнал "Эндокринологических Клиник обмена веществ в Северной Америки" 2005;34:271-292.
- 4 Арлт В., Стюарт П.М. (Arlt W, Stewart PM). "Биосинтез, метаболизм и действие кортикостероидов надпочечников". Журнал "Эндокринологических Клиник обмена веществ в Северной Америки" 2005;34:293-313.
- 5 Лин Л., Ачерманн Д.К. (Lin L, Achermann JC). "Надпочечники". Журнал "Гормональные исследования" 2004;62:22-29.
- 6 Энгельманн М., Ландграф Р., Вотжак К.Т. (Engelmann M, Landgraf R, Wotjak CT). "Гипоталамо-нейрогипофизарная система регулирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось в условиях стресса: старая концепция пересмотрена". Журнал "Границы в нейроэндокринологии" 2004;25:132-149.
- 7 Борегард К., Дикштейн Д., Лакруа А. (Beauregard C, Dickstein G, Lacroix A). "Классическая и новейшая этиология синдрома Кушинга: диагностика и терапия". Журнал "Лечение и эндокринология" 2002;1:79-94.
- 8 Линдсей Д.Р., Ньюман Л.К. (Lindsay JR, Nieman LK). "Дифференциальная диагностика и визуализация при синдроме Кушинга". Журнал "Эндокринологических Клиник обмена веществ в Северной Америки" 2005;34:403-421.
- 9 Напье К., Пирс С.Х.С. (Napier C, Pearce SHS). "Современные и новые методы лечения болезни Эддисона". Журнал "Общепризнанное мнение в интенсивной терапии" 2014;21:147-153.
- 10 Оливер Р.Л., Дэвис Д.Р., Уайт А. (Oliver RL, Davis JR, White A). "Характеристика пептидов, связанных с АКТГ, при эктопическом синдроме Кушинга". Журнал "Гипофиз" 2003;6:119-126.
- 11 Баблок В., Пассинг Х., Бендер Р. (Bablok W, Passing H, Bender R) и др. "Общий регрессионный метод для преобразования метода". Применение методов линейной регрессии для исследований сравнения методов, применяемых в клинической химии, Часть III". "Журнал клинической химии и клинической биохимии" 1988 Ноя;26(11):783-790.

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

Перевод выполнила переводчик
Грачева Вероника Александровна



Российская Федерация

Город Москва

Седьмого июня две тысячи двадцать третьего года

Я, Тумина Вера Андреевна, нотариус города Москвы, свидетельствую верность копии с представленного мне документа.

Зарегистрировано в реестре: № 77/2347-н/77-2023- 7-374.

Уплачено за совершение нотариального действия: 200 руб. 00 коп.



В. А. Тумина



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



В. А. Тумина

