Альфа-фетопротеин (AFP) iFlash

REF	C86003-S	C86003	C86003-L
Σ	1×50 тестов/уп.	2×50 тестов/уп.	2×150 тестов/уп.
Системы:	iFlash 3000-C; iFlash 1800-A; iFlash 1200-A; iFlash 9000-A		
IVD	Для диагностики in vitro		

CE 2797

Название
Альфа-фетопротеин (AFP) iFlash

Уникальный идентификатор устройства
GMN: 692591270022GT

Предполагаемое использование
Анализ iFlash-AFP – это хемилюминесцентный иммуноферментный анализ с парамагнитными частицами (CLIA) для количественного определения Альфа1-фетопротеина в сыворотке и плазме крови человека, собранных у лиц с подозрением или подтверждением несеминомного рака яичек или гепатоцеллюлярной карциномы с помощью автоматизированного хемилюминесцентного иммуноанализатора. Анализ iFlash-AFP предназначен для использования специалистами лабораторий в качестве вспомогательного средства при ведении пациентов с несеминомным раком яичка и для диагностики пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой в сочетании с другими клиническими методами.

Описание и объяснение
Альфа-фетопротеин - это гликопротеин, получаемый из клеток эндодермальной ткани эмбриона.[1] АФП синтезируется печенью, желточным мешком и эпителиальными клетками желудочно-кишечного тракта. В физиологических условиях синтез АФП ограничивается развитием плода, тогда как у взрослых повышенный уровень свидетельствует либо о злокачественном процессе (Герминогенные опухоли яичка, опухоли печени), либо о хроническом заболевании печени.[2] Содержание АФП в сыворотке крови плода высоко и постепенно снижается до уровня взрослых после рождения.[1]
Герминогенные опухоли яичка являются наиболее часто диагностируемыми злокачественными новообразованиями у молодых мужчин. С точки зрения лечения и прогноза Герминогенные опухоли яичка подразделяются на две основные группы: Семинома и несеминомные герминогенные опухоли [2].
Альфа-фетопротеин (АФП) является важным опухолевым маркером для лечения несеминомных герминогенных опухолей (НГО). Повышенный уровень АФП выявляется в 60-80 % случаев прогрессирующих НГО [3].
Несеминомные опухоли имеют очень гетерогенную гистологию и обычно состоят из смеси эмбриональной карциномы, зрелой или незрелой тератомы, хориокарциномы и опухоли желточного мешка (также известной как опухоль эндодермального синуса), хотя в редких случаях эти компоненты могут встречаться в чистом виде. [4] Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) - одна из самых распространенных опухолей в мире, с новой заболеваемостью до 600 000 случаев в год. [1,5] Альфа-фетопротеин (АФП) считается диагностическим и прогностическим опухолевым маркером ГЦК, и до 70% пациентов с ГЦК обнаруживают повышенный уровень АФП в сыворотке крови.[6]

Принцип анализа
Анализ iFlash-AFP – это сэндвич-иммуноферментный анализ с использованием прямого хемилюминометрического метода.

- Инкубация: АФП в предварительно обработанном образце вступает в реакцию с анти-АФП антителом, покрытым парамагнитными частицами, и конъюгатом анти-АФП антитела, меченным акридиновым эфиром, образуя сэндвич-комплекс (антитело-антиген-антитело).
- Промывка: под воздействием магнитного поля магнитные частицы прилипают к стенкам реакционной трубке, а несвязанные материалы смываются промывочным буфером.
- Запуск и измерение сигнала: В реакционную смесь добавляются пре-триггерный и триггерный раствор и измерьте реакцию хемилюминесценции по относительной интенсивности люминесценции.
- Количество АФП в образце положительно коррелирует с относительной интенсивностью света (RLU - OEO), измеряемой оптической системой анализатора.
- Результаты определяются по калибровочной кривой, которая строится с помощью трехточечной калибровки и эталонной кривой, полученной из QR-кода реагента.

Реагенты

Компонент	1×50 тестов/уп.	2×50 тестов/уп.	2×150 тестов/уп.	Содержимое
R1	1 упаковка, 3,5 мл на упаковку	2 упаковки, 3,5 мл на упаковку	2 упаковки, 8,5 мл на упаковку	Парамагнитные микрочастицы, покрытые антителом Anti-AFP (мышь, 0,20 мг/мл), 0,08% ProClin 300 в качестве консерванта.
R2	1 упаковка, 4,0 мл в упаковке	2 упаковки по 4,0 мл в упаковке	2 упаковки по 7,8 мл в упаковке	меченый акридиновым эфиром конъюгат анти-АФП антител (мышь, 0,267 мкг/мл), 0,1% ProClin 300 в качестве консерванта.
R3	1 упаковка, 6,5 мл в упаковке	2 упаковки по 6,5 мл в упаковке	2 упаковки по 15,3 мл в упаковке	Реагент для обработки образцов, буфер PBS.
CAL1	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	Калибратор 1, TRIS-буфер с белковым стабилизатором (BSA), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.
CAL2	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	Калибратор 2, белок AFP (человеческий) в буфере TRIS со стабилизатором белка (BSA), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.
CAL3	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	Калибратор 3, белок AFP (человеческий) в буфере TRIS со стабилизатором белка (BSA), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.

Необходимые (но не поставляемые в комплекте материалы)

REF	C89999/C89959/C89949, Пре-триггерный раствор (1x): раствор перекиси водорода.
REF	C89998/C89958/C89948, Триггерный раствор (1x): раствор гидроксида натрия.
REF	C89997, Промывочный буфер (1x): фосфатно-буферный солевой раствор.
REF	C80001, Промывочный буфер (10x): фосфатно-буферный солевой раствор.
REF	C6100, Реакционный сосуд.
REF	C89920, Разбавитель для образцов (Sample Diluent).
REF	ZCC058, Мультиконтроль опухолевых маркеров.
REF	CC816, Мультиконтроль опухолевых маркеров.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Альфа-фетопротеин (AFP) iFlash

Система
Реагенты 1×50 тестов/уп. и 2×50 тестов/уп. применяются для хемилюминесцентного иммуноанализатора: iFlash 3000-C, iFlash 1200-A, iFlash 1800-A и iFlash 9000 CLIA-анализатора: iFlash 9000-A.
2×150 тестов/уп. применяется к CLIA-анализатору iFlash 9000: iFlash 9000-A.

Предупреждения и меры предосторожности
- Ни один из известных методов испытаний не может дать полной гарантии того, что продукты, полученные из биологических источников (человеческих/животных/микробных), не передадут инфекцию. Поэтому все биологические материалы следует рассматривать как потенциально инфекционные.
- Соблюдайте обычные меры предосторожности, необходимые для работы со всеми лабораторными реагентами.
- Утилизация всех отходов должна осуществляться в соответствии с местными правилами.
- Надевайте перчатки при работе с образцами и реагентами.
- Очистите и продезинфицируйте все пролитые образцы или реагенты используя подходящее дезинфицирующее средство.
- Триггерный раствор содержит гидроксид натрия (NaOH), следует избегать попадания в глаза.
- Все сотрудники лаборатории, использующие данный продукт, должны быть соответствующим образом обучены методам автоматизированного иммуноферментного анализа и использовать соответствующие лабораторные и индивидуальные средства защиты при работе с данным набором, а также использовать данный продукт в соответствии с маркировкой. Весь лабораторный персонал, использующий этот набор, должен быть также обучен и ознакомлен с интерпретацией результатов анализа.
- Для получения дополнительной информации о предупреждениях и мерах предосторожности, см. приложение Б.
- О любом серьезном инциденте, произошедшем с устройством необходимо сообщить производителю и компетентному органу государства-члена ЕС, в котором находится пользователь и/или пациент.
- Паспорт безопасности относится к паспорту безопасности (SDS). Пожалуйста, обращайтесь к местным торговым представителям или на сайт marketing@szyhlo.com. По запросу SDS будет предоставлен по электронной почте.

Работа с реагентами
- Реагенты не должны использоваться после указанного срока годности.
- Избегайте образования пузырьков при работе со всеми реагентами.
- Реагенты и калибраторы в упаковке готовы к использованию.
- Сразу после калибровки закройте флаконы с калибраторами и храните при температуре 2-8°C.
- Не смешивайте реагенты внутри набора реагентов или между наборами реагентов.
- Перед загрузкой набора реагентов iFlash-AFP в систему повторно взвесьте микрочастицы, слегка перевернув пакет с реагентом. Визуально проверьте флакон, чтобы убедиться в том, что микрочастицы ресуспендированы. Если микрочастицы все еще прилипают к флакону, продолжайте переворачивать флакон до тех пор, пока микрочастицы не будут полностью ресуспендированы. Если микрочастицы не ресуспендируются, не используйте их.
- Дополнительную информацию о мерах предосторожности при обращении с реагентами во время работы системы см. в инструкции по эксплуатации системы iFlash.

Хранение и стабильность
Хранение
- Хранить при температуре 2-8°C в вертикальном положении.
- Набор следует использовать сразу после извлечения из хранилища при температуре 2-8°C.
- Реагент не следует замораживать.

Стабильность
- Невскрытые упаковки сохраняют стабильность при температуре 2-8°C: до указанного срока годности.
- Вскрытые упаковки сохраняют стабильность при температуре 2-8°C: 56 дней.
- Упаковки находящиеся на борту: 56 дней.

Взятие и подготовка образцов
- Рекомендуемые образцы - сыворотка или плазма (гепарин лития, K2-EDTA и гепарин натрия).
- Перед проведением процедуры центрифугирования убедитесь, что в образцах сыворотки крови полностью сформировался сгусток. Для пациентов, проходящих лечение гепарином (антикоагулянтом), время образования сгустка в образцах сыворотки должно быть увеличено.
- Центрифугируйте образцы.
- Образцы могут храниться при комнатной температуре (20-25°C) в течение 24 часов.
- Образцы могут храниться при температуре 2-8°C в течение 10 дней.
- Образцы могут храниться при температуре -20°C в течение 90 дней.
- Замороженные образцы необходимо тщательно перемешать после оттаивания.
- Образцы предлагается замораживать не более 3 раз.
- Перенесите только очищенный образец без липемического материала, если центрифугированные образцы имеют липидный слой сверху.
- При наличии сгустков фибрина и клеточного материала или после замораживания-размораживания образцы перед испытанием следует центрифугировать.
- Перед анализом убедитесь, что остатки фибрина и клеточного вещества удалены.
- Используйте с осторожностью при работе с образцами пациентов во избежание перекрестного загрязнения.
- Не используйте термически инактивированные образцы.
- Перед измерением убедитесь, что образцы пациента, калибраторы и контроль находятся при температуре окружающей среды (20-25°C).
- Другие типы пробирок для сбора образцов пока не исследовались этим методом.
- Тип пробирки для сбора образцов должен оставаться неизменным на протяжении всего процесса оценки мониторинга пациента или оценки серийных образцов.
- Характеристики тестирования образцов жидкости человеческого тела (кроме сыворотки/плазмы) или аутопсии пока не уточнены. Прибор не способен проверять

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

различные типы образцов, поэтому оператор должен использовать соответствующие типы образцов для тестирования.

Процедура анализа

- Подробную информацию о подготовке системы см. в инструкции по эксплуатации системы или в интерактивной справочной системе.
- Информация о реагентах автоматически считывается по штрих-коду на флаконах с реагентами. Если штрих-код не считывается, введите порядковый номер вручную.
- Загрузите реагент. Микрочастицы должны быть полностью суспендированы перед загрузкой реагента.
- Перед тестированием прибор автоматически ресуспендирует микрочастицы, чтобы они хорошо перемешались.
- При необходимости выполните калибровку.
- Поместите калибраторы CAL1, CAL2 и CAL3 в стойку для калибраторов в зоне образца. Держите калибраторы открытыми только во время калибровки.
- Сделайте калибровку, а затем сделайте пробный тест с помощью программного обеспечения iFlash.
- Загрузите образцы (для каждого определения необходимо 10 мкл образца в дополнение к емкости для образца и мертвому объему системы).
- Нажмите кнопку RUN, система iFlash автоматически выполнит все функции и подсчитает результаты.

Калибровка

- Прослеживаемость: Данный анализ был стандартизирован в соответствии с международным стандартом ВОЗ «Альфа-фетопротеин, человеческий, 100 000 МЕ», код NIBSC: AFP.
- Каждый набор реагентов iFlash снабжен этикеткой с QR-кодом, содержащей информацию о калибровке конкретной партии реагентов.
- Для выполнения калибровки системы iFlash-AFP необходимо выполнить испытание CAL1. CAL2, и CAL3 в двух параллельных анализах, и предварительно определенная референсная калибровочная кривая адаптируется к анализатору.
- После того как калибровка принята и сохранена, все последующие образцы можно тестировать без дополнительной калибровки:
    - Через 56 дней при использовании той же партии реагентов.
    - Используется набор реагентов с новым номером партии.
    - Органы управления находятся вне зоны действия.
    - Требуется в соответствии с действующими нормами.

Диапазон измерения

0,5-2000 нг/мл

Значения ниже нижнего предела диапазона измерений представлены как <0,5 нг/мл. Значения, превышающие верхний предел диапазона измерений, представляются как >2000 нг/мл.

Разбавление

Образцы с концентрацией выше диапазона измерения можно разбавить разбавителем для образцов. Максимальный коэффициент разбавления составляет 1:50, либо автоматически анализатором, либо вручную.

После ручного разбавления умножьте результат на коэффициент разбавления.

После разбавления анализатором программное обеспечение автоматически учитывает разбавление при расчете концентрации образца.

Контроль качества

Для контроля качества рекомендуется использовать YHLO Tumor Marker Multi Control, EVER-BLUE Tumor Marker Multi Control. Кроме того, можно использовать другие коммерчески доступные материалы для контроля качества, содержащие не менее двух уровней аналитов, которые были проверены лабораторией.

Контроли для разных уровней должны проводиться индивидуально не реже одного раза в 24 часа, когда тест используется, один раз для каждого набора реагентов и после каждой калибровки или в соответствии с местными правилами, инструкциями или требованиями аккредитации и требованиями контроля качества лаборатории пользователя. Следуйте инструкциям по обращению и хранению материалов для контроля качества. Каждая лаборатория должна установить свои собственные целевые значения и допустимые диапазоны для обеспечения надлежащей работы. Результаты контроля качества, выходящие за пределы допустимых диапазонов, могут указывать на недействительность результатов теста, в этом случае можно предпринять следующие действия:

- Убедитесь, что срок годности материалов не истек.
- Убедитесь, что было проведено необходимое техническое обслуживание.
- Убедитесь, что анализ был проведен в соответствии с инструкцией по применению.
- Повторно проведите анализ со свежими образцами контроля качества.

При необходимости обратитесь за помощью к местному поставщику услуг технической поддержки или дистрибьютору.

Результат

Расчет

Система iFlash использует 4-параметрический метод подгонки данных к логистической кривой для построения калибровочной кривой и автоматического расчета концентрации аналита в каждом образце.

Результаты выдаются в нг/мл.

Ожидаемые значения

Исследование анализа iFlash-AFP на образцах 280 внешне здоровых людей разных возрастных групп дало следующий результат:

< 7,00 нг/мл (95-й процентиль).

В соответствии с рекомендациями каждая лаборатория устанавливает свой ожидаемый референсный диапазон для рассматриваемой группы

Ограничения

- Набор реагентов iFlash предназначен только для определения альфа-фетопротеина в сыворотке или плазме крови человека (литий-гепарин, K2-EDTA и гепарин натрия). Он не был валидирован для использования в плазме с другими типами антикоагулянтов.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Альфа-фетопротеин (AFP) iFlash

- Если результаты не согласуются с клиническими данными, предлагается провести дополнительное тестирование для подтверждения результата.
- В диагностических целях результаты следует интерпретировать в свете общей клинической картины пациента, включая симптомы и результаты клинической истории.
- Образцы с видимым уровнем АФП, достигающим 1,000,000 нг/мл, не проявляли эффекта захвата в анализе iFlash-AFP.
- На анализ не влияют (разница менее 10%) иктеричность (билирубин≤40 мг/дл), гемолиз (гемоглобин ≤1000 мг/дл), липемия (триглицериды≤1500 мг/дл) и Свободный белок сыворотки (≤10 г/дл).
- Вмешательства со стороны ревматоидного фактора не наблюдалось до концентрации 2000 МЕ/мл.
- Вмешательства со стороны HAMA не наблюдалось вплоть до концентрации 600 нг/мл.
- Вмешательства со стороны ANA не наблюдалось вплоть до концентрации 500 произвольных единиц/мл.

Функциональные характеристики
Ниже приведены репрезентативные эксплуатационные характеристики, результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться.

Прецизионность
Прецизионность определялась с помощью iFlash-AFP, клинических образцов и контролей в соответствии с EP05-A3 CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): тест в течение 5 дней в 3 местах, 2 прогона в день, 3 повтора в каждом прогоне. Результаты исследования представлены ниже:

Образец	Среднее значение	Повторяемость		Воспроизводимость	
		Стандартное отклонение (нг/мл)	коэффициента вариации %	Стандартное отклонение (нг/мл)	коэффициента вариации %
1	7.02	0.212	3.02%	0.363	5.17%
2	499.95	7.310	1.46%	14.065	2.81%
3	1598.44	31.027	1.94%	55.127	3.45%
КК1	7.83	0.250	3.24%	0.540	6.86%
КК2	132.68	3.780	2.85%	10.080	7.60%

Аналитическая чувствительность

Предел обнаружения фона, предел обнаружения и предел количественного определения были определены в соответствии с требованиями CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP17-A2.
Предел обнаружения фона = 0,3 нг/мл
Предел обнаружения = 0,5 нг/мл
Предел количественного определения = 1,5 нг/мл

Диапазон линейности
0,5-2000 нг/мл
Линейность определялась в соответствии с требованиями CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP6-A.

Аналитическая специфичность

Были протестированы следующие препараты и вещества, вмешательства в анализ не обнаружено.

Субстанция	Концентрация
Адриамицин	75 мкг/мл
Циклофосфамид	1000 мкг/мл
Цисплатин	250 мкг/мл
5-фторурацил	500 мкг/мл
Метотрексат	1500 мкг/мл
Карбоплатин	1000 мкг/мл
Паклитаксел	5.5 мкг/мл
Этопозид	400 мкг/мл
Цитозин арабинозид	30 мкг/мл
Тамоксифен	50 мкг/мл
Винбластина сульфат	500 мкг/мл
Митомицин-С	100 мкг/мл
Раково-эмбриональный антиген	200 нг/мл
Хорионический гонадотропин	1000 МЕ/мл

Клинические показатели

Было проведено сравнение анализатора iFlash-AFP (y) с коммерчески доступным анализом AFP (x) на клинических образцах, и кривая была подогнана с помощью линейной регрессии (регрессия Пассинга-Баблока).
y = 0.997x+0.547
T= 0.998
Концентрация образца: 1.07-1915 нг/мл
Количество измеренных образцов: 105

Краткая информация о безопасности и производительности

Краткая информация о безопасности и производительности доступна на сайте https://ec.europa.eu/tools/eudamed.

Использованная литература
1. Wang X, Wang Q. Alpha-Fetoprotein and Hepatocellular Carcinoma Immunity. Can J Gastroenterol Hepatol. 2018;2018:9049252. Published 2018 Apr 1.
2. Lembeck AL, Puchas P, et al. MicroRNAs as Appropriate Discriminators in Non-Specific Alpha-Fetoprotein (AFP) Elevation in Testicular Germ Cell Tumor Patients. Noncoding RNA. 2020;6(1):2. Published 2020 Jan 1.
3. Sugiyama H, Takeshita H, et al. Lens Culinaris Agglutinin-reactive Fraction of Alpha-fetoprotein as a Tumor Marker in a Patient With Nonseminomatous Germ Cell Tumor With Normal Alpha-fetoprotein Level. Clin Genitourin Cancer. 2020;18(3):e309-11.
4. Rajpert-De Meyts E, Nielsen JE, et al. Diagnostic markers for germ cell neoplasms: from placental-like alkaline phosphatase to micro-RNAs. Folia Histochem Cytobiol. 2015;53(3):177-88.
5. Wang T, Zhang KH. New Blood Biomarkers for the Diagnosis of AFP-Negative Hepatocellular Carcinoma. Front Oncol. 2020;10:1316. Published 2020 Aug 14.
6. Zheng Y, Zhu M, et al. Effects of alpha-fetoprotein on the occurrence and progression of hepatocellular carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol. 2020;146(10):2439-46

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Альфа-фетопротеин (AFP) iFlash

Shenzhen YHLO Biotech Co., Ltd.,
Building 1, YHLO Biopark, Baolong 2nd Road, Baolong Subdistrict, Longgang District, Shenzhen, Guangdong, 518116, Китай
Тел.: +86-0755-26473359

Шанхай Интернешнл Холдинг Корп., ГмбХ (Европа). Эйфештрассе 80, 20537 Гамбург, Германия

Приложение А

Аббревиатура	Объяснение
REF	Каталожный номер (артикул)
CAL	Калибратор
R	Реагент
Σ	Содержит количество <n> тестов
SYSTEM	Анализаторы/приборы, на которых можно использовать реагенты
	Производитель
EC REP	Уполномоченный представитель в Европейском сообществе
	Импортер
CE 2797	Маркировка соответствия CE с идентификационным номером нотифицированного органа
	Осторожно
	Ознакомьтесь с инструкцией по применению
IVD	Для диагностики In vitro
LOT	Номер лота
CN	Страна-производитель, дата изготовления
UDI	Уникальный идентификатор устройства
	Срок годности
2℃ 8℃	Температурный лимит
	Биологический риск
GHS07	Изображения для предупреждения
	Этой стороной вверх

Приложение Б:

- Опасный компонент: 0,1% ProClin 300 (реакционная масса из: 5-хлор-2-метил-4-изотиазолин-3-она [EC № 247-500-7] и 2-метил-2H-изотиазол-3-она [EC № 220-239-6] (3:1))
- Сигнальное слово: Предупреждение
- Заявления об опасности: H317: Может вызвать аллергическую реакцию кожи.
  H412: Вреден для водных организмов с длительными последствиями.
- Предупреждающие заявления: P261: Избегайте вдыхания пыли/паров/газа/тумана/паров/спрея.
- P273: Избегайте попадания в окружающую среду.
- P280: Надевайте защитные перчатки.
- P333+P313: При появлении раздражения кожи или сыпи: обратитесь к врачу.
- P321: Немедленно обратитесь за помощью к врачу.
- P501: Утилизируйте содержимое/контейнер в соответствии с местными/региональными/национальными/международными правилами.

Версия: 05, 2024-01-12

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Антитела к вирусу краснухи IgG (Rubella IgG) iFlash

REF	C88035G-S	C88035G	C88035G-L
Σ	1×50 тестов/уп.	2×50 тестов/уп.	2×150 тестов/уп
Системы:	iFlash 3000-C; iFlash 1800-A; iFlash 1200-A; iFlash 9000-A		
IVD	Для диагностики in vitro		

CE 2797

Название
Антитела к вирусу краснухи IgG (Rubella IgG) iFlash

Уникальный идентификатор устройства
GMN: 692591270105GY

Предполагаемое использование
Анализ iFlash-Rubella IgG - это хемилюминесцентный иммуноферментный анализ с парамагнитными частицами (CLIA) для количественного определения антител IgG к вирусу краснухи (RV) в сыворотке и плазме крови человека, собранных у лиц с подозрением на краснуху, с использованием автоматизированного хемилюминесцентного иммуноферментного анализатора. Анализ iFlash-Rubella IgG предназначен для использования специалистами лабораторий в качестве вспомогательного средства при диагностике краснушной инфекции наряду с другими клиническими методами.

Описание и объяснение
Краснуха - представитель семейства тогавирусов, обычно вызывающий доброкачественное системное заболевание, напоминающее легкую форму кори, и ранее известный как немецкая корь. Обычно инфекция характеризуется сыпью, лихорадкой и лимфаденопатией. Однако она может вызывать тяжелые врожденные пороки развития, если заражение происходит на ранних сроках беременности.[1] Вирус краснухи представляет собой сферический, оболочечный, размером 40-80 нм, 9,6 кб, одноцепочечный РНК-вирус с положительным смыслом. Передача вируса краснухи от человека к человеку обычно происходит через респираторный аэрозоль. После вдыхания инфицированных капель вирус реплицируется в слизистых оболочках верхних дыхательных путей, затем распространяется в региональные лимфатические узлы, что приводит к инфицированию многих систем органов, включая плаценту в случаях заражения на ранних сроках беременности. В отсутствие беременности краснуха, как правило, протекает в легкой, самоограниченной и относительно доброкачественной форме. Однако материнская краснушная инфекция на ранних сроках беременности может привести к выкидышу, внутриутробной гибели плода и синдрому врожденной краснухи (СВК).[2-4]
В результате гуморального иммунного ответа на инфицирование вирусом краснухи вырабатываются специфические антитела. IgM к вирусу краснухи обычно обнаруживаются в течение 2-5 дней после появления сыпи и сохраняются в течение 1-3 месяцев, что является основным методом диагностики острой краснушной инфекции. IgG к вирусу краснухи обнаруживаются вскоре после появления IgM и обычно сохраняются на протяжении всей жизни. IgG можно использовать для диагностики недавней краснушной инфекции и СВК. В целом, тестирование на IgG чаще всего проводится при пренатальном тестировании женщин детородного возраста. Положительный результат означает, что у человека имеются обнаруживаемые антитела и, следовательно, он защищен от инфекции. Отрицательный или малоположительный результат может указывать на необходимость вакцинации. Вакцинация всех восприимчивых пациентов вакциной против краснухи для снижения циркуляции вируса является краеугольным камнем профилактики краснухи и, что более важно, СВК [2,4,5].

Принцип анализа
Анализ iFlash-Rubella IgG представляет собой непрямой иммуноферментный анализ с использованием метода прямой хемилюминометрии.

- 1-я инкубация: Предварительно разведенный образец инкубируется с биотинилированным антигеном вируса краснухи и парамагнитными микрочастицами, покрытыми стрептавидином. IgG к краснухе в образце связывается с биотинилированным антигеном вируса краснухи и образует комплекс антиген-антитело.
- Промывка: Под действием магнитного поля магнитные частицы адсорбируются на стенке реакционной трубки, а несвязанные материалы смываются промывочным буфером.
- 2-я инкубация: Добавляется конъюгат мышиного античеловеческого IgG, меченый эфиром акридиния, и образуется новый комплекс.
- Повторите предыдущий этап промывки.
- Запуск и измерение сигнала: В реакционную смесь добавляются пре-триггерный и триггерный раствор. Результирующая хемилюминесцентная реакция измеряется в относительных световых единицах (RLUs - OEO).
- Существует прямая связь между количеством IgG к вирусу краснухи в образце и RLU, обнаруженными оптической системой iFlash.
- Результаты определяются по калибровочной кривой, которая строится с помощью трехточечной калибровки и эталонной кривой, полученной из QR-кода реагента.

Реагенты

Компонент	1×50 тестов/уп.	2×50 тестов/уп.	2×150 тестов/уп	Содержимое
R1	1 упаковка, 3,5 мл на упаковку	2 упаковки, 3,5 мл на упаковку	2 упаковки, 8,5 мл на упаковку	Парамагнитная микрочастица с покрытием из стрептавидина (0,2 мг/мл), 0,08% ProClin 300 в качестве консерванта.
R2	1 упаковка, 6,5 мл в упаковке	2 упаковки по 6,5 мл в упаковке	2 упаковки по 15,3 мл в упаковке	Конъюгат мышиных антител к человеческому IgG, меченый эфиром акридиния (мышь, 0,1 мкг/мл), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.
R3	1 упаковка, 6,5 мл в упаковке	2 упаковки по 6,5 мл в упаковке	2 упаковки по 15,3 мл в упаковке	Биотинилированный антиген вируса краснухи (клетки Bepo, 0,267 мкг/мл), 0,08% ProClin 300 в качестве консерванта.
R4	1 упаковка, 6,5 мл в упаковке	2 упаковки по 6,5 мл в упаковке	2 упаковки по 15,3 мл в упаковке	Разбавитель образца (для предварительного разбавления), буфер PBS, 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.
CAL1	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	Калибратор 1, буфер TRIS с белковым стабилизатором (BSA), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.
CAL2	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	Калибратор 2, IgG краснухи (человеческий) в буфере TRIS со стабилизатором белка (BSA), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.
CAL3	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	Калибратор 3, IgG краснухи (человеческий) в буфере TRIS со стабилизатором белка (BSA), 0,05% ProClin

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Антитела к вирусу краснухи IgG (Rubella IgG) iFlash

				300 в качестве консерванта.

Необходимые (но не поставляемые в комплекте материалы)

REF	C89999/C89959/C89949, Пре-триггерный раствор (1x): раствор перекиси водорода.
REF	C89998/C89958/C89948, Триггерный раствор (1x): раствор гидроксида натрия.
REF	C89997, Промывочный буфер (1x): фосфатно-буферный солевой раствор.
REF	C80001, Промывочный буфер (10x): фосфатно-буферный солевой раствор.
REF	C6100, Реакционный сосуд.
REF	ZCC018, Rubella IgG Контроль.
REF	CC845, Rubella IgG Контроль.

Система

Реагенты 1×50 тестов/уп. и 2×50 тестов/уп. применяются для хемилюминесцентного иммуноанализатора: iFlash 3000-C, iFlash 1200-A, iFlash 1800-A и iFlash 9000 CLIA-анализатора: iFlash 9000-A.

2×150 тестов/уп. применяется к CLIA-анализатору iFlash 9000: iFlash 9000-A.

Предупреждения и меры предосторожности

- Ни один из известных методов испытаний не может дать полной гарантии того, что продукты, полученные из биологических источников (человеческих/животных/микробных), не передадут инфекцию. Поэтому все биологические материалы следует рассматривать как потенциально инфекционные.
- Соблюдайте обычные меры предосторожности, необходимые для работы со всеми лабораторными реагентами.
- Утилизация всех отходов должна осуществляться в соответствии с местными правилами.
- Надевайте перчатки при работе с образцами и реагентами.
- Очистите и продезинфицируйте все пролитые образцы или реагенты используя подходящее дезинфицирующее средство.
- Триггерный раствор содержит гидроксид натрия (NaOH), следует избегать попадания в глаза.
- Все сотрудники лаборатории, использующие данный продукт, должны быть соответствующим образом обучены методам автоматизированного иммуноферментного анализа и использовать соответствующие лабораторные и индивидуальные средства защиты при работе с данным набором, а также использовать данный продукт в соответствии с маркировкой. Весь лабораторный персонал, использующий этот набор, должен быть также обучен и ознакомлен с интерпретацией результатов анализа.
- Для получения дополнительной информации о предупреждениях и мерах предосторожности, см. приложение Б.
- О любом серьезном инциденте, произошедшем с устройством необходимо сообщить производителю и компетентному органу государства-члена ЕС, в котором находится пользователь и/или пациент.
- Паспорт безопасности относится к паспорту безопасности (SDS). Пожалуйста, обращайтесь к местным торговым представителям или на сайт marketing@szyhlo.com. По запросу SDS будет предоставлен по электронной почте.

Работа с реагентами

- Реагенты не должны использоваться после указанного срока годности.
- Избегайте образования пузырьков при работе со всеми реагентами.
- Реагенты и калибраторы в упаковке готовы к использованию.
- Сразу после калибровки закройте флаконы с калибраторами и храните при температуре 2-8°C.
- Не смешивайте реагенты внутри набора реагентов или между наборами реагентов.
- Перед загрузкой набора реагентов iFlash в систему повторно взвесьте микрочастицы, слегка перевернув пакет с реагентом. Визуально проверьте флакон, чтобы убедиться в том, что микрочастицы ресуспендированы. Если микрочастицы все еще прилипают к флакону, продолжайте переворачивать флакон до тех пор, пока микрочастицы не будут полностью ресуспендированы. Если микрочастицы не ресуспендируются, не используйте их.
- Дополнительную информацию о мерах предосторожности при обращении с реагентами во время работы системы см. в инструкции по эксплуатации системы iFlash.

Хранение и стабильность

Хранение

- Хранить при температуре 2-8°C в вертикальном положении.
- Набор следует использовать сразу после извлечения из хранилища при температуре 2-8°C.
- Следует избегать замораживания реагента.

Стабильность

- Невскрытые упаковки сохраняют стабильность при температуре 2-8°C: до указанного срока годности.
- Вскрытые упаковки сохраняют стабильность при температуре 2-8°C: 56 дней.
- Упаковки, находящиеся на борту: 56 дней.

Взятие и подготовка образцов

- Рекомендуемые образцы - сыворотка и плазма (гепарин лития, гепарин натрия и K2-EDTA).
- Перед центрифугированием убедитесь, что в образцах сыворотки крови полностью сформировался сгусток. Для пациентов, проходящих лечение гепарином (антикоагулянтом), время образования сгустка в образцах сыворотки должно быть увеличено.
- Центрифугируйте образцы.
- Образцы могут храниться при комнатной температуре (20-25°C) в течение 24 часов.
- Образцы могут храниться при температуре 2-8°C в течение 12 дней.
- Образцы могут храниться при температуре -20°C в течение 90 дней.
- Замороженные образцы необходимо тщательно перемешать после оттаивания.
- Образцы рекомендуется замораживать не более чем 3 раз(а).
- Центрифугируйте образцы с липидным слоем на верхней части и переносите только очищенный образец без липемического материала.
- При наличии сгустков фибрина и клеточного материала или после замораживания-размораживания образцы перед испытанием следует центрифугировать.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Антитела к вирусу краснухи IgG (Rubella IgG) iFlash

- Перед анализом убедитесь, что остатки фибрина и клеточного вещества удалены.
- Используйте с осторожностью при работе с образцами пациентов во избежание перекрестного загрязнения.
- Не используйте термически инактивированные образцы.
- Перед измерением убедитесь, что образцы пациента, калибраторы и контроль находятся при температуре окружающей среды (20-25°C).
- Другие типы пробирок для сбора образцов пока не исследовались этим методом.
- Тип пробирки для сбора образцов должен оставаться неизменным на протяжении всего процесса оценки мониторинга пациента или оценки серийных образцов.
- Характеристики тестирования образцов жидкости человеческого тела (кроме сыворотки/плазмы) или аутопсии пока не уточнены. Прибор не способен проверять различные типы образцов, поэтому оператор должен использовать соответствующие типы образцов для тестирования.

Процедура анализа

- Подробную информацию о подготовке системы см. в инструкции по эксплуатации системы или в интерактивной справочной системе.
- Параметры конкретного теста, сохраненные в штрихкоде на упаковке с реагентом, считываются автоматически. Если штрих-код не удается считать, введите порядковые номера вручную.
- Загрузите реагент. Микрочастицы должны быть полностью суспендированы перед загрузкой реагента.
- Перед тестированием прибор автоматически ресуспендирует микрочастицы, чтобы они хорошо перемешались.
- При необходимости выполните калибровку.
- Поместите калибраторы CAL1, CAL2, CAL3 в стойку для калибраторов в зоне образца. Держите калибраторы открытыми только во время калибровки.
- Сделайте калибровку, а затем сделайте пробный тест с помощью программного обеспечения iFlash.
- Загрузите образцы (для каждого определения необходимо 5 мкл образца в дополнение к емкости для образца и мертвому объему системы).
- Нажмите кнопку RUN, система iFlash автоматически выполнит все функции и подсчитает результаты.

Калибровка

- Прослеживаемость: Этот анализ был стандартизирован по 1-му референсному стандарту ВОЗ, код NIBSC: RUBI-1-94.
- Каждый набор реагентов iFlash снабжен этикеткой с QR-кодом, содержащей информацию о калибровке конкретной партии реагентов.
- Для выполнения калибровки iFlash выполните тест CAL1 и CAL2, CAL3 в двух экземплярах, получите RLU порогового значения.
- После того как калибровка принята и сохранена, все последующие образцы можно тестировать без дополнительной калибровки:
- Через 56 дней при использовании той же партии реагентов.
- Используется набор реагентов с новым номером партии.
- Органы управления находятся вне зоны действия.
- Требуется в соответствии с действующими нормами.

Диапазон измерения

0,7-350 МЕ/мл

Значения ниже нижнего предела диапазона измерений представлены как <0,7 МЕ/мл. Значения, превышающие верхний предел диапазона измерений, представляются как >350 МЕ/мл.

Контроль качества

Для контроля качества рекомендуется использовать YHLO Rubella IgG Control, EVER-BLUE Rubella IgG Control. Кроме того, можно использовать другие коммерчески доступные материалы для контроля качества, содержащие не менее двух уровней аналитов, которые были проверены лабораторией.

Контроли для разных уровней должны проводиться индивидуально не реже одного раза в 24 часа, когда тест используется, один раз для каждого набора реагентов и после каждой калибровки или в соответствии с местными правилами, инструкциями или требованиями аккредитации и требованиями контроля качества лаборатории пользователя. Следуйте инструкциям по обращению и хранению материалов для контроля качества. Каждая лаборатория должна установить свои собственные целевые значения и допустимые диапазоны для обеспечения надлежащей работы. Результаты контроля качества, выходящие за пределы допустимых диапазонов, могут указывать на недействительность результатов теста, в этом случае можно предпринять следующие действия:

- Убедитесь, что срок годности материалов не истек.
- Убедитесь, что было проведено необходимое техническое обслуживание.
- Убедитесь, что анализ был проведен в соответствии с инструкцией по применению.
- Повторно проведите анализ со свежими образцами контроля качества.

При необходимости обратитесь за помощью к местному поставщику услуг технической поддержки или дистрибьютору.

Результат

Расчет

Система iFlash использует 4-параметрический метод подгонки логистической кривой для построения калибровочной кривой и автоматически рассчитывает концентрацию аналита в каждом образце.

Результаты приведены в МЕ/мл.

Ожидаемые значения

Исследование проводилось на образцах 200 пациентов с подтвержденной положительной реакцией на Rubella IgG и 200 здоровых людей. Для анализа результатов теста использовался метод ROC-кривой, а отсекающее значение iFlash-Rubella IgG было определено как 10 МЕ/мл.

Интерпретация результатов

Нереактивный: < 10 МЕ/мл;

Реактивный: ≥ 10 МЕ/мл.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Антитела к вирусу краснухи IgG (Rubella IgG) iFlash

Результат без реакции означает, что образец считается отрицательным на Rubella IgG.
Реактивный результат означает, что образец считается положительным на Rubella IgG. Наличие IgG к вирусу краснухи свидетельствует о предыдущем заражении либо путем инфицирования, либо в результате вакцинации.
Рекомендуется, чтобы каждая лаборатория установила собственное пороговое значение для конкретной группы населения.

Ограничения

- Анализ iFlash-Rubella IgG ограничен определением Rubella IgG в сыворотке или плазме человека (литий-гепарин, натрий-гепарин и K2-EDTA). Он не был проверен для использования в плазме с другими типами антикоагулянтов.
- Если результаты не согласуются с клиническими данными, предлагается провести дополнительное тестирование для подтверждения результата.
- В диагностических целях результаты следует интерпретировать в свете общей клинической картины пациента, включая симптомы, результаты клинического анамнеза.
- На анализ не влияют (разница менее 10%) иктеричность (билирубин≤30 мг/дл), гемолиз (гемоглобин≤1500 мг/дл), липемия (триглицериды≤3000 мг/дл), биотин (≤200 нг/мл), общий белок в сыворотке крови (≤10 г/дл), общий сывороточный IgG (≤5 г/дл) и общий сывороточный IgM (≤0,4 г/дл).
- Вмешательства со стороны ревматоидного фактора не наблюдалось до концентрации 2000 МЕ/мл.
- Вмешательства со стороны HAMA не наблюдалось вплоть до концентрации 500 нг/мл.
- Вмешательства со стороны ANA не наблюдалось вплоть до концентрации 500 произвольных единиц /мл.
- Вмешательства со стороны AMA не наблюдалось вплоть до концентрации 500 произвольных единиц /мл.

Функциональные характеристики
Ниже приведены репрезентативные эксплуатационные характеристики, результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться.

Прецизионность
Прецизионность iFlash определялись в соответствии с требованиями EP05-A3 CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): тест в течение 20 дней, в 3 местах, 2 прогона в день, 3 повтора в каждом прогоне. Результаты исследования представлены ниже:

Образец	Среднее значение (МЕ/мл)	Повторяемость		Воспроизводимость	
		Стандартное отклонение (МЕ/мл)	коэффициента вариации %	Стандартное отклонение (МЕ/мл)	коэффициента вариации %
1	4.11	0.205	4.99%	0.318	7.74%
2	12.80	0.432	3.38%	0.795	6.21%
3	222.36	5.738	2.58%	10.833	4.87%
KK1	5.48	0.260	4.74%	0.427	7.79%
KK2	27.74	0.911	3.28%	1.644	5.93%

Аналитическая чувствительность
Предел обнаружения фона, предел обнаружения и предел количественного определения были определены в соответствии с требованиями CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP17-A2.
Предел обнаружения фона = 0,2 МЕ/мл
Предел обнаружения = 0,7 МЕ/мл
Предел количественного определения = 1,5 МЕ/мл

Диапазон линейности
0,7-350 МЕ/мл
Линейность определялась в соответствии с требованиями CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP6-A.

Аналитическая специфичность
Аналитическая специфичность теста iFlash-Rubella IgG оценивалась с использованием следующих аналогов.

Вариант	Количество испытанных образцов	Количество образцов, не давших реакции с iFlash-Rubella IgG
SLE	12	12
Toxo IgG	15	15
Rubella IgM	14	14
CMV IgG	12	12
CMV IgM	13	13
EB VCA IgM	12	12
EB VCA IgG	12	12
EB VCA IgA	12	12
EB EA IgM	13	13
EB NA IgG	10	10
EB NA IgM	10	10
HSV 1+2 IgG	11	11
HSV 1+2 IgM	12	12
Anti-HAV IgG	9	9
Anti-HBc IgG	20	20
C.Pneumonia IgM	14	14
C.Pneumonia IgG	13	13
M.Pneumonia IgM	12	12
M.Pneumonia IgG	12	12
Influenza A virus	10	10
Influenza B virus	10	10
ADV	10	10
HIV	10	10
VZV	13	13
Anti-TP	8	8
Всего	299	299

Клинические показатели
Было проведено сравнение анализа iFlash-Rubella IgG с коммерчески доступным анализом Rubella IgG на клинических образцах.

Частота положительных совпадений составила 95.89% (95%CI: 93.79%-97.44%).
Частота отрицательных совпадений составляет 96.64% (95%CI: 93.19%-98.64%).
Общая частота совпадений составляет 96.11% (95%CI: 94.43%-97.29%).

Краткая информация о безопасности и производительности
Краткая информация о безопасности и производительности доступна на сайте https://ec.europa.eu/tools/eudamed.

Использованная литература

1. Mawson AR, Croft AM. Rubella Virus Infection, the Congenital Rubella Syndrome, and the Link to Autism. Int J Environ Res Public Health. 2019;16(19):3543.
2. Dimech W, Grangeot-Keros L, Vauloup-Fellous C. Standardization of Assays That Detect Anti-Rubella Virus IgG Antibodies. Clin Microbiol Rev. 2016;29(1):163-74.
3. George S, Viswanathan R, Sapkal GN. Molecular aspects of the teratogenesis of rubella virus. Biol Res. 2019;52(1):47.
4. Leung AKC, Hon KL, Leong KF. Rubella (German measles) revisited. Hong Kong Med J. 2019;25(2):134-41.
5. Dimech W. Where to Now for Standardization of Anti-Rubella Virus IgG Testing. J Clin Microbiol. 2016;54(7):1682-83.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Антитела к вирусу краснухи IgG (Rubella IgG) iFlash

Shenzhen YHLO Biotech Co., Ltd.,
Building 1, YHLO Biopark, Baolong 2nd Road, Baolong Subdistrict, Longgang District, Shenzhen, Guangdong, 518116, Китай
Тел.: +86-0755-26473359

Шанхай Интернешнл Холдинг Корп., ГмбХ (Европа). Эйфештрассе 80, 20537 Гамбург, Германия

Приложение А

Аббревиатура	Объяснение
REF	Каталожный номер (артикул)
CAL	Калибратор
R	Реагент
Σ	Содержит количество <n> тестов
SYSTEM	Анализаторы/приборы, на которых можно использовать реагенты
	Производитель
EC REP	Уполномоченный представитель в Европейском сообществе
	Импортер
CE 2797	Маркировка соответствия CE с идентификационным номером нотифицированного органа
	Осторожно
	Ознакомьтесь с инструкцией по применению
IVD	Для диагностики In vitro
LOT	Номер лота
CN	Страна-производитель, дата изготовления
UDI	Уникальный идентификатор устройства
	Срок годности
2℃ 8℃	Температурный лимит
	Биологический риск
GHS07	Изображения для предупреждения
	Этой стороной вверх

Приложение Б

- Опасный компонент: 0,08% ProClin 300 (реакционная масса из: 5-хлор-2-метил-4-изотиазолин-3-она [EC № 247-500-7] и 2-метил-2H-изотиазол-3-она [EC № 220-239-6] (3:1))
- Сигнальное слово: Предупреждение
- Заявления об опасности:
  H317: Может вызвать аллергическую реакцию кожи.
- Предупреждающие заявления:
- P261: Избегайте вдыхания пыли/паров/газа/тумана/паров/спрея.
- P280: Надевайте защитные перчатки.
- P333+P313: При появлении раздражения кожи или сыпи: обратитесь к врачу.
- P362+P364: Снимите загрязненную одежду и постирайте ее перед повторным использованием.
- P321: Немедленно обратитесь за помощью к врачу.
- P501: Утилизируйте содержимое/контейнер в соответствии с местными/региональными/национальными/международными правилами.

Версия: 04, 2024-01-12

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Антитела класса IgG к возбудителю респираторного микоплазмоза (Mycoplasma pneumoniae IgG) iFlash

REF	C88003G-S	C88003G	C88003G-L
Σ	1×50 тестов/уп.	2×50 тестов/уп.	2×150 тестов/уп
Системы:	iFlash 3000-C; iFlash 1800-A; iFlash 1200-A; iFlash 9000-A		
IVD	Для диагностики in vitro		

CE 2797

Название
Антитела класса IgG к возбудителю респираторного микоплазмоза (Mycoplasma pneumoniae IgG) iFlash

Уникальный идентификатор устройства
GMN: 692591270093HJ

Предполагаемое использование
Анализ iFlash-Mycoplasma pn. IgG - это хемилюминесцентный иммуноферментный анализ с парамагнитными частицами (CLIA) для количественного определения антител IgG к Mycoplasma Pneumoniae (Mycoplasma pn.) в сыворотке и плазме крови человека, собранных у лиц с подозрением на микоплазменную пневмонию, с использованием автоматического хемилюминесцентного иммуноферментного анализатора. Анализ iFlash-Mycoplasma pn. IgG предназначен для использования специалистами лабораторий в качестве вспомогательного средства для диагностики микоплазменной пневмонии наряду с другими клиническими методами.

Описание и объяснение
Микоплазма — самая маленькая и простая самоограничивающаяся бактерия.[1] Она относится к классу Mollicutes и семейству Mycoplasmataceae. Mycoplasma pneumoniae (MP) — распространенный респираторный патоген, вызывающий заболевания различной степени тяжести: от легкой инфекции верхних дыхательных путей до тяжелой атипичной пневмонии.[2] Инфекция MP передается через аэрозоли от человека к человеку. Распространенность инфекции MP сильно недооценена, поскольку у большинства пациентов, инфицированных MP, симптомы проявляются редко, и они редко обращаются за медицинской помощью.[2,3] В большинстве исследований 10–30% случаев внебольничной пневмонии вызваны MP. Это атипичная респираторная бактерия, вызывающая внебольничную пневмонию у детей и взрослых всех возрастов.[4,5]
Серология исторически была наиболее распространенным лабораторным средством диагностики инфекций Mycoplasma pneumoninae. Использование различных классов иммуноглобулинов (IgG, IgM и IgA) важно для серодиагностики инфекций микоплазмы пневмонии. Золотым стандартом серологической диагностики является четырехкратное изменение титров антител с течением времени (титры антител IgM повышаются раньше, чем антител IgG).[3] MP IgM появляется на 1-й неделе и достигает пика на 3-й неделе после заражения MP. Положительный результат IgM MP имеет важное контрольное значение для ранней или острой диагностики инфекции MP, особенно у детей, но IgM трудно обнаружить у взрослых.[6,7] IgM MP может сохраняться до года после заражения, в то время как IgA может быть полезен для выявления текущей инфекции, возможно, в сочетании с IgM.[8-12] Из-за потенциального отсутствия ответа IgM у взрослых, повторно инфицированных микоплазменной пневмонией, уровень IgG особенно важен для диагностики повторной инфекции MP.[13,14] Определение антител IgG ценно для демонстрации прошлой или недавней инфекции, если используются парные сыворотки (острые и выздоравливающие образцы).[15]

Принцип анализа
Анализ iFlash-Mycoplasma pn. IgG представляет собой непрямой иммуноферментный анализ с использованием метода прямой хемилюминометрии.

- 1-я инкубация: Предварительно разведенный образец инкубируется с парамагнитными микрочастицами, покрытыми антигеном Mycoplasma pn. IgG. Mycoplasma pn. IgG в образце связывается с частицами, покрытыми антигеном Mycoplasma pn. IgG, и образует комплекс антиген-антитело.
- Промывка: Под действием магнитного поля магнитные частицы адсорбируются на стенке реакционной трубки, а несвязанные материалы смываются промывочным буфером.
- 2-я инкубация: Добавьте акридиний-эфир, меченный мышиным античеловеческим IgG, и образуйте новый комплекс.
- Повторите предыдущий этап промывки.
- Запуск и измерение сигнала: В реакционную смесь добавляются пре-триггерный и триггерный раствор. Результирующая хемилюминесцентная реакция измеряется в относительных световых единицах (RLUs - OEO).
- Существует прямая зависимость между количеством Mycoplasma pn. IgG в образце и количеством RLU, определяемым оптической системой iFlash.
- Результаты определяются с помощью калибровочной кривой, которая формируется путем калибровки по 3 точкам, и эталонной кривой, предоставленной с помощью QR-кода реагента.

Реагенты

Компонент	1×50 тестов/уп.	2×50 тестов/уп.	2×150 тестов/уп	Содержимое
R1	1 упаковка, 3,5 мл на упаковку	2 упаковки, 3,5 мл на упаковку	2 упаковки, 8,5 мл на упаковку	Покрытые антигеном парамагнитные микрочастицы Mycoplasma pn. (E.coli, 0,1 мг/мл), 0,1% ProClin 300 в качестве консерванта.
R2	1 упаковка, 6,5 мл в упаковке	2 упаковки по 6,5 мл в упаковке	2 упаковки по 15,3 мл в упаковке	Конъюгат антител IgG мыши против человека, меченный акридинием (мышь, 0,042 мкг/мл), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.
R3	1 упаковка, 6,5 мл в упаковке	2 упаковки по 6,5 мл в упаковке	2 упаковки по 15,3 мл в упаковке	Разбавитель для образцов (для предварительного разведения), буфер PBS, 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.
CAL1	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	Калибратор 1, буфер TRIS с белковым стабилизатором (BSA), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.
CAL2	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	Калибратор 2, Mycoplasma pn. IgG (клетка млекопитающего) в буфере TRIS со стабилизатором белка (BSA), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.
CAL3	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	Калибратор 3, Mycoplasma pn. IgG (клетка млекопитающего) в буфере TRIS со стабилизатором белка (BSA), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Антитела класса IgG к возбудителю респираторного микоплазмоза (Mycoplasma pneumoniae IgG) iFlash

Необходимые (но не поставляемые в комплекте материалы)

REF	C89999/C89959/C89949, Пре-триггерный раствор (1x): раствор перекиси водорода.
REF	C89998/C89958/C89948, Триггерный раствор (1x): раствор гидроксида натрия.
REF	C89997, Промывочный буфер (1x): фосфатно-буферный солевой раствор.
REF	C80001, Промывочный буфер (10x): фосфатно-буферный солевой раствор.
REF	C6100, Реакционный сосуд.
REF	ZCC020, Mycoplasma pn. IgG Контроль.
REF	CC847, M. Pneumoniae IgG Контроль.

Система

Реагенты 1×50 тестов/уп. и 2×50 тестов/уп. применяются для хемилюминесцентного иммуноанализатора: iFlash 3000-C, iFlash 1200-A, iFlash 1800-A и iFlash 9000 CLIA-анализатора: iFlash 9000-A.

2×150 тестов/уп. применяется к CLIA-анализатору iFlash 9000: iFlash 9000-A.

Предупреждения и меры предосторожности

- Ни один из известных методов испытаний не может дать полной гарантии того, что продукты, полученные из биологических источников (человеческих/животных/микробных), не передадут инфекцию. Поэтому все биологические материалы следует рассматривать как потенциально инфекционные.
- Соблюдайте обычные меры предосторожности, необходимые для работы со всеми лабораторными реагентами.
- Утилизация всех отходов должна осуществляться в соответствии с местными правилами.
- Надевайте перчатки при работе с образцами и реагентами.
- Очистите и продезинфицируйте все пролитые образцы или реагенты используя подходящее дезинфицирующее средство.
- Триггерный раствор содержит гидроксид натрия (NaOH), следует избегать попадания в глаза.
- Все сотрудники лаборатории, использующие данный продукт, должны быть соответствующим образом обучены методам автоматизированного иммуноферментного анализа и использовать соответствующие лабораторные и индивидуальные средства защиты при работе с данным набором, а также использовать данный продукт в соответствии с маркировкой. Весь лабораторный персонал, использующий этот набор, должен быть также обучен и ознакомлен с интерпретацией результатов анализа.
- Для получения дополнительной информации о предупреждениях и мерах предосторожности, см. приложение Б.
- О любом серьезном инциденте, произошедшем с устройством необходимо сообщить производителю и компетентному органу государства-члена ЕС, в котором находится пользователь и/или пациент.
- Паспорт безопасности относится к паспорту безопасности (SDS). Пожалуйста, обращайтесь к местным торговым представителям или на сайт marketing@szyhlo.com. По запросу SDS будет предоставлен по электронной почте.

Работа с реагентами

- Реагенты не должны использоваться после указанного срока годности.
- Избегайте образования пузырьков при работе со всеми реагентами.
- Реагенты и калибраторы в упаковке готовы к использованию.
- Сразу после калибровки закройте флаконы с калибраторами и храните при температуре 2-8°C.
- Не смешивайте реагенты внутри набора реагентов или между наборами реагентов.
- Перед загрузкой набора реагентов iFlash в систему повторно взвесьте микрочастицы, слегка перевернув пакет с реагентом. Визуально проверьте флакон, чтобы убедиться в том, что микрочастицы ресуспендированы. Если микрочастицы все еще прилипают к флакону, продолжайте переворачивать флакон до тех пор, пока микрочастицы не будут полностью ресуспендированы. Если микрочастицы не ресуспендируются, не используйте их.
- Дополнительную информацию о мерах предосторожности при обращении с реагентами во время работы системы см. в инструкции по эксплуатации системы iFlash.

Хранение и стабильность

Хранение

- Хранить при температуре 2-8°C в вертикальном положении.
- Набор следует использовать сразу после извлечения из хранилища при температуре 2-8°C.
- Следует избегать замораживания реагента.

Стабильность

- Невскрытые упаковки сохраняют стабильность при температуре 2-8°C: до указанного срока годности.
- Вскрытые упаковки сохраняют стабильность при температуре 2-8°C: 28 дней.
- Упаковки, находящиеся на борту: 28 дней.

Взятие и подготовка образцов

- Рекомендуемые образцы - сыворотка и плазма (гепарин лития, гепарин натрия и K2-EDTA).
- Перед центрифугированием убедитесь, что в образцах сыворотки крови полностью сформировался сгусток. Для пациентов, проходящих лечение гепарином (антикоагулянтом), время образования сгустка в образцах сыворотки должно быть увеличено.
- Центрифугируйте образцы.
- Образцы могут храниться при комнатной температуре (20-25°C) в течение 8 часов.
- Образцы могут храниться при температуре 2-8°C в течение 7 дней.
- Образцы могут храниться при температуре -20°C в течение 90 дней.
- Замороженные образцы необходимо тщательно перемешать после оттаивания.
- Образцы рекомендуется замораживать не более чем 2 раз(а).
- Центрифугируйте образцы с липидным слоем на верхней части и переносите только очищенный образец без липемического материала.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Антитела класса IgG к возбудителю респираторного микоплазмоза (Mycoplasma pneumoniae IgG) iFlash

- При наличии сгустков фибрина и клеточного материала или после замораживания-размораживания образцы перед испытанием следует центрифугировать.
- Перед анализом убедитесь, что остатки фибрина и клеточного вещества удалены.
- Используйте с осторожностью при работе с образцами пациентов во избежание перекрестного загрязнения.
- Не используйте термически инактивированные образцы.
- Перед измерением убедитесь, что образцы пациента, калибраторы и контроль находятся при температуре окружающей среды (20-25°C).
- Другие типы пробирок для сбора образцов пока не исследовались этим методом.
- Тип пробирки для сбора образцов должен оставаться неизменным на протяжении всего процесса оценки мониторинга пациента или оценки серийных образцов.
- Характеристики тестирования образцов жидкости человеческого тела (кроме сыворотки/плазмы) или аутопсии пока не уточнены. Прибор не способен проверять различные типы образцов, поэтому оператор должен использовать соответствующие типы образцов для тестирования.

Процедура анализа

- Подробную информацию о подготовке системы см. в инструкции по эксплуатации системы или в интерактивной справочной системе.
- Параметры конкретного теста, сохраненные в штрихкоде на упаковке с реагентом, считываются автоматически. Если штрих-код не удается считать, введите порядковые номера вручную.
- Загрузите реагент. Микрочастицы должны быть полностью суспендированы перед загрузкой реагента.
- Перед тестированием прибор автоматически ресуспендирует микрочастицы, чтобы они хорошо перемешались.
- При необходимости выполните калибровку.
- Поместите калибраторы CAL1, CAL2, CAL3 в стойку для калибраторов в зоне образца. Держите калибраторы открытыми только во время калибровки.
- Сделайте калибровку, а затем сделайте пробный тест с помощью программного обеспечения iFlash.
- Загрузите образцы (для каждого определения необходимо 5 мкл образца в дополнение к емкости для образца и мертвому объему системы).
- Нажмите кнопку RUN, система iFlash автоматически выполнит все функции и подсчитает результаты.

Калибровка

- Прослеживаемость: Этот анализ был стандартизирован с помощью внутреннего стандарта YHLO для Mycoplasma pn. IgG
- Каждый набор реагентов iFlash снабжен этикеткой с QR-кодом, содержащей информацию о калибровке конкретной партии реагентов.
- Для выполнения калибровки системы iFlash необходимо выполнить испытание CAL1. CAL2, CAL3 в двух параллельных анализах, и предварительно определенная референсная калибровочная кривая адаптируется к анализатору.
- После того как калибровка принята и сохранена, все последующие образцы можно тестировать без дополнительной калибровки:
  - Через 28 дней при использовании той же партии реагентов.
  - Используется набор реагентов с новым номером партии.
  - Органы управления находятся вне зоны действия.
  - Требуется в соответствии с действующими нормами.

Диапазон измерения

2-800 AU/мл

Значения ниже нижнего предела диапазона измерений представлены как <2 AU/мл. Значения, превышающие верхний предел диапазона измерений, представляются как >800 AU/мл.

Разбавление

Образцы с концентрацией Mycoplasma pn. IgG выше диапазона измерения можно разбавить разбавителем образца. Максимальный коэффициент разбавления составляет 1:5, как автоматически анализатором, так и вручную.

После ручного разбавления умножьте результат на коэффициент разбавления.

После разбавления анализатором программное обеспечение автоматически учитывает разбавление при расчете концентрации образца.

Контроль качества

Для контроля качества рекомендуется использовать YHLO M. Pneumoniae IgG Контроль, EVER-BLUE Mycoplasma pn. IgG Контроль. Кроме того, можно использовать другие коммерчески доступные материалы для контроля качества, содержащие не менее двух уровней аналитов, которые были проверены лабораторией.

Контроли для разных уровней должны проводиться индивидуально не реже одного раза в 24 часа, когда тест используется, один раз для каждого набора реагентов и после каждой калибровки или в соответствии с местными правилами, инструкциями или требованиями аккредитации и требованиями контроля качества лаборатории пользователя. Следуйте инструкциям по обращению и хранению материалов для контроля качества. Каждая лаборатория должна установить свои собственные целевые значения и допустимые диапазоны для обеспечения надлежащей работы. Результаты контроля качества, выходящие за пределы допустимых диапазонов, могут указывать на недействительность результатов теста, в этом случае можно предпринять следующие действия:

- Убедитесь, что срок годности материалов не истек.
- Убедитесь, что было проведено необходимое техническое обслуживание.
- Убедитесь, что анализ был проведен в соответствии с инструкцией по применению.
- Повторно проведите анализ со свежими образцами контроля качества.

При необходимости обратитесь за помощью к местному поставщику услуг технической поддержки или дистрибьютору.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Антитела класса IgG к возбудителю респираторного микоплазмоза (Mycoplasma pneumoniae IgG) iFlash

Результат

Расчет
Система iFlash использует 4-параметрический метод подгонки данных к логистической кривой для построения калибровочной кривой и автоматического расчета концентрации аналита в каждом образце.
Результаты представлены в AU/мл.

Ожидаемые значения
Исследование проводилось на образцах 200 пациентов с подтвержденным диагнозом Mycoplasma pn. IgG-положительный и 200 здоровых лиц, для анализа результатов теста использовался метод ROC-кривой, а пороговое значение iFlash-Mycoplasma pn. IgG было определено как 30 AU/мл.
Интерпретация результатов
Пороговое значение: 30 AU/мл
Нереактивный: <24 AU/мл;
Неопределенный: 24-36 AU/мл;
Реактивный: ≥36 AU/мл.
Предполагается, что лица с нереактивными результатами не инфицированы Mycoplasma pn. IgG и восприимчивы к первичной инфекции.
Образцы с неопределенным результатом следует повторно протестировать. Если результат все еще неопределенный, следует собрать второй образец в течение соответствующего периода времени (например, 2 недели).
Реактивный результат указывает на перенесенную или острую инфекцию. Такие лица потенциально подвержены риску передачи инфекции Mycoplasma pn.
Рекомендуется, чтобы каждая лаборатория установила свой собственный ожидаемый референсный диапазон для конкретной группы людей.

Ограничения
- Анализ iFlash-Mycoplasma pn. IgG ограничен определением Mycoplasma pn. IgG в сыворотке или плазме человека (литий-гепарин, натрий-гепарин и K2-ЭДТА). Он не был проверен для использования на плазме с другими типами антикоагулянтов.
- Если результаты не согласуются с клиническими данными, предлагается провести дополнительное тестирование для подтверждения результата.
- В диагностических целях результаты следует интерпретировать в свете общей клинической картины пациента, включая симптомы, результаты клинического анамнеза.
- Образцы, содержащие очевидный уровень Mycoplasma pn. IgG до 4000 AU/мл, не показали эффекта захвата в анализе iFlash-Mycoplasma pn. IgG.
- На анализ не влияют (разница менее 10%) иктеричность (билирубин≤30 мг/дл), гемолиз (гемоглобин≤1500 мг/дл), липемия (триглицериды≤1500 мг/дл) и общий белок в сыворотке крови (≤12 г/дл)
- Вмешательства со стороны ревматоидного фактора не наблюдалось до концентрации 2000 МЕ/мл.
- Вмешательства со стороны HAMA не наблюдалось вплоть до концентрации 500 нг/мл.
- Вмешательства со стороны ANA не наблюдалось вплоть до концентрации 500 произвольных единиц /мл.
- Никакого влияния общего IgG не наблюдалось вплоть до концентрации 7 г/дл.
- Никакого влияния общего IgM не наблюдалось вплоть до концентрации 0,4 г/дл.

Функциональные характеристики
Ниже приведены репрезентативные эксплуатационные характеристики, результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться.

Прецизионность
Прецизионность iFlash определялись в соответствии с требованиями EP05-A3 CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): тест в течение 20 дней, в 3 местах, 2 прогона в день, 3 повтора в каждом прогоне. Результаты исследования представлены ниже:

Образец	Среднее значение (AU/мл)	Повторяемость		Воспроизводимость	
		Стандартное отклонение (AU/мл)	коэффициента вариации %	Стандартное отклонение (AU/мл)	коэффициента вариации %
1	13.56	0.378	2.79%	0.569	4.20%
2	33.45	0.806	2.41%	1.309	3.91%
3	611.09	8.536	1.40%	17.330	2.84%
KK1	7.21	0.196	2.72%	0.300	4.16%
KK2	57.07	1.448	2.54%	1.992	3.49%

Аналитическая чувствительность

Предел обнаружения фона, предел обнаружения и предел количественного определения были определены в соответствии с требованиями CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP17-A2.
Предел обнаружения фона = 1.5 AU/мл
Предел обнаружения = 2 AU/мл
Предел количественного определения = 2.5 AU/мл

Диапазон линейности
2-800 AU/мл
Линейность определялась в соответствии с требованиями CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP6-A.

Аналитическая специфичность
Аналитическая специфичность анализа iFlash-Mycoplasma pn IgG оценивалась с использованием Mycoplasma pneumoniae IgM, ureaplasma urealyticum IgG, Mycoplasma genitalium IgG, Mycoplasma hominis IgG, Chlamydia pneumoniae IgG, Streptococcus pneumoniae IgG, Haemophilus influenzae IgG, Klebsiella pneumoniae IgG, Staphylococcus aureus IgG, Mycobacterium tuberculosis IgG, Legionella pneumophila IgG, Pseudomonas aeruginosa IgG, Bordetella pertussis IgG, Acinetobacter baumannii IgG, Group A Streptococcus IgG, human adenovirus IgG, influenza A virus IgG, influenza B virus IgG, human parainfluenza virus IgG, respiratory syncytial virus. IgG, escherichia coli IgG.

Вариант	Количество испытанных образцов	Количество образцов, не давших реакции с iFlash-Mycoplasma pn IgG
Mycoplasma pneumoniae IgM	5	5
Ureaplasma urealyticum IgG	5	5
Mycoplasma genitalium IgG	5	5
Mycoplasma hominis IgG	5	5

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Антитела класса IgG к возбудителю респираторного микоплазмоза (Mycoplasma pneumoniae IgG) iFlash

Chlamydia pneumoniae IgG	5	5
Streptococcus pneumoniae IgG	5	5
Haemophilus influenzae IgG	5	5
Klebsiella pneumoniae IgG	5	5
Staphylococcus aureus IgG	5	5
Mycobacterium tuberculosis IgG	5	5
Legionella pneumophila IgG	5	5
Pseudomonas aeruginosa IgG	5	5
Bordetella pertussis IgG	5	5
Acinetobacter baumannii IgG	5	5
Group A streptococcus IgG	5	5
Human adenovirus IgG	5	5
Influenza A virus IgG	5	5
Influenza B virus IgG	5	5
Human parainfluenza virus IgG	5	5
Respiratory syncytial virus IgG	5	5
Escherichia coli IgG	5	5

Следующие препараты были протестированы, вмешательства в анализ не обнаружено.

Вариант	Концентрация
Левофлоксацин	3,6 мг/дл
Моксифлоксацин	0,4 мг/дл
Гемифлоксацин	7 мг/дл
Азитромицин	1,11 мг/дл
Кларитромицин	0,72 мг/дл
Эритромицин	13,8 мг/дл
Доксициклин	1,8 мг/дл
Миноциклин	0,9 мг/дл.

Клинические показатели

Сравнение iFlash-Mycoplasma pn. IgG с коммерчески доступным анализом Mycoplasma pn. IgG с использованием клинических образцов.

Частота положительных совпадений составила 87,80% (95% ДИ: 83,51%-91,10%).

Частота отрицательных совпадений составляет 96,11% (95% ДИ: 93,86%-97,56%).

Общая частота совпадений составляет 92,82% (95% ДИ: 90,70%-94,48%).

Краткая информация о безопасности и производительности

Краткая информация о безопасности и производительности доступна на сайте https://ec.europa.eu/tools/eudamed.

Использованная литература

1. Razin S, Yogev D, Naot Y. Molecular biology and pathogenicity of mycoplasmas. Microbiol Mol Biol Rev. 1998;62(4):1094-156.
2. Kashyap S, Sarkar M. Mycoplasma pneumonia: Clinical features and management. Lung India. 2010;27(2):75-85.
3. Bajantri B, Venkatram S, Diaz-Fuentes G. Mycoplasma pneumoniae: A Potentially Severe Infection. J Clin Med Res. 2018;10(7):535-544.
4. Gómez J, Baños V, Ruiz Gómez J, et al. Prospective study of epidemiology and prognostic factors in community-acquired pneumonia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1996;15(7):556-560.
5. Chaudhry R, Ghosh A, Chandolia A. Pathogenesis of Mycoplasma pneumoniae: An update. Indian J Med Microbiol. 2016;34(1):7-16.
6. Waites KB, Thacker LW, Talkington DF. The value of culture and serology for detection of Mycoplasma pneumoniae in the clinical laboratory in the age of molecular diagnostics. Clin Microbiol Newslett 2001; 23(16): 123-129.
7. Waris ME, Toikka P, Saarinen T, et al. Diagnosis of Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children. J Clin Microbiol 1998; 36(11): 3155-3159.
8. Sillis M. The limitations of IgM assays in the serological diagnosis of Mycoplasma pneumoniae infections. J Med Microbiol 1990; 33(4): 253-258.
9. Granstrom M, Holme T, Sjogren AM, et al. The role of IgA determination by ELISA in the early serodiagnosis of Mycoplasma pneumoniae infection, in relation to IgG and l-capture IgM methods. J Med Microbiol 1994; 40(4): 288-292.
10. Segev JS, Sedmak GV, Kurup VP. Isotype-specific antibody responses to acute Mycoplasma pneumoniae infection. Ann Allergy Asthma Immunol 1996; 77(1): 67-73.
11. Watkins-Riedel T, Stanek G, Daxboeck F. Comparison of SeroMP IgA with four other commercial assays for sero diagnosis of Mycoplasma pneumoniae pneumonia. Diagn Microbiol Infect Dis 2001; 40(1-2): 21-25.
12. Lieberman D, Lieberman D, Ben-Yaakov M, et al. Serological evidence of Mycoplasma pneumoniae infection in acute exacerbation of COPD. Diagn Microbiol Infect Dis 2002; 44(1): 1-6.
13. Busson L, Van den Wijngaert S, Dahma H, et al. Evaluation of 10 serological assays for diagnosing Mycoplasma pneumoniae infection. Diagn Microbiol Infect Dis. 2013;76(2):133-137.
14.Wu L, Ye M, Qin X, et al. Diagnostic value of quantitative MP-IgG for Mycoplasma pneumoniae pneumonia in adults. Clin Chim Acta. 2020;503:76-83.
15. Csángó PA, Pedersen JE, Hess RD. Comparison of four Mycoplasma pneumoniae IgM-, IgG- and IgA-specific enzyme immunoassays in blood donors and patients. Clin Microbiol Infect. 2004;10(12):1094-1098.

Shenzhen YHLO Biotech Co., Ltd.,
Building 1, YHLO Biopark, Baolong 2nd Road, Baolong Subdistrict, Longgang District, Shenzhen, Guangdong, 518116, Китай
Тел.: +86-0755-26473359

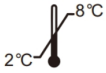
Шанхай Интернешнл Холдинг Корп., ГмбХ (Европа). Эйфештрассе 80, 20537 Гамбург, Германия

Приложение А

Аббревиатура	Объяснение
REF	Каталожный номер (артикул)
CAL	Калибратор
R	Реагент
Σ	Содержит количество <n> тестов
SYSTEM	Анализаторы/приборы, на которых можно использовать реагенты
	Производитель
EC REP	Уполномоченный представитель в Европейском сообществе
	Импортер
CE 2797	Маркировка соответствия CE с идентификационным

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Антитела класса IgG к возбудителю респираторного микоплазмоза (Mycoplasma pneumoniae IgG) iFlash

	номером нотифицированного органа
	Осторожно
	Ознакомьтесь с инструкцией по применению
	Для диагностики In vitro
	Номер лота
	Страна-производитель, дата изготовления
	Уникальный идентификатор устройства
	Срок годности
	Температурный лимит
	Биологический риск
	Изображения для предупреждения
	Этой стороной вверх

Приложение Б

- Опасный компонент: 0,1% ProClin 300 (реакционная масса из: 5-хлор-2-метил-4-изотиазолин-3-она [EC № 247-500-7] и 2-метил-2H-изотиазол-3-она [EC № 220-239-6] (3:1))
- Сигнальное слово: Предупреждение
- Заявления об опасности:
  H317: Может вызвать аллергическую реакцию кожи.
  H412: Вредно для водных организмов с долгосрочными последствиями.
- Предупреждающие заявления:
- P261: Избегайте вдыхания пыли/паров/газа/тумана/паров/спрея.
- P273: Не допускать попадания в окружающую среду.
- P280: Надевайте защитные перчатки.
- P333+P313: При появлении раздражения кожи или сыпи: обратитесь к врачу.
- P321: Немедленно обратитесь за помощью к врачу.
- P501: Утилизируйте содержимое/контейнер в соответствии с местными/региональными/национальными/международными правилами.

Версия: 04, 2024-01-12

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Антитела класса IgG к возбудителю респираторного хламидиоза (Chlamydia pneumoniae IgG) iFlash

REF	C88013G-S	C88013G	C88013G-L
Σ	1×50 тестов/уп.	2×50 тестов/уп.	2×150 тестов/уп
Системы:	iFlash 3000-C; iFlash 1800-A; iFlash 1200-A; iFlash 9000-A		
IVD	Для диагностики in vitro		

CE 2797

Название
Антитела класса IgG к возбудителю респираторного хламидиоза (Chlamydia pneumoniae IgG) iFlash

Уникальный идентификатор устройства
GMN: 692591270099HW

Предполагаемое использование
Набор iFlash-Chlamydia pn. IgG - это хемилюминесцентный иммуноферментный анализ с парамагнитными частицами (CLIA) для количественного определения антител IgG к Chlamydia Pneumoniae (Chlamydia pn.) в сыворотке и плазме крови человека, собранных у лиц с подозрением на хламидийную пневмонию, с использованием автоматизированного хемилюминесцентного иммуноферментного анализатора. Анализ iFlash-Chlamydia pn. IgG предназначен для использования специалистами лабораторий в качестве вспомогательного средства для диагностики хламидийной пневмонии наряду с другими клиническими методами.

Описание и объяснение
Пневмония - это инфекция паренхимы легких, вызываемая различными патогенами, такими как бактерии, вирусы, грибки и паразиты. К одному из видов бактерий относятся хламидии. Chlamydia pneumoniae (C. pneumoniae) относится к роду Chlamydia. Два других вида хламидий, инфицирующих человека, - C. psittaci и C. trachomatis.[1,2] Первые изоляты C. pneumoniae были получены из культур конъюнктивы детей во время исследований вакцины против трахомы в 1960-х годах.[3] Chlamydia pneumoniae - облигатная внутриклеточная бактерия, вызывающая инфекции верхних и нижних дыхательных путей.[4] C. pneumoniae и C. psittaci вызывают инфекции дыхательных путей у взрослых, а Chlamydia trachomatis - пневмонию в основном у детей. Человек - единственный известный резервуар C. pneumoniae. Большинство инфекций дыхательных путей (около 70 %), вызванных C. pneumoniae, протекают бессимптомно или только с легкими симптомами, но меньшинство (30 %) из них вызывают более тяжелые респираторные заболевания, такие как воспаление легких (ВПЛ) с нетипичными симптомами, бронхит и инфекции верхних дыхательных путей (ИВЛ). [2] Повышение титра C. pneumoniae IgM у пациента с CAP диагностирует острую инфекцию, в то время как повышение титра IgG (в четыре раза) указывает на предшествующую инфекцию.[2] Антитела во фракции IgM могут не появляться в течение трех недель после начала симптомов. Антитела во фракции IgG могут не достигать диагностических титров в течение шести-восьми недель. При повторном заражении часто отсутствуют антитела фиксации комплемента (CF) и реакция на антитела IgM. С другой стороны, ответ IgG-антител может появиться в течение одной-двух недель и часто поднимается до высокого титра. Не у всех инфицированных людей наблюдаются такие характерные реакции. Как и во всех биологических тестах, существуют индивидуальные вариации. Кроме того, при реинфекционном заболевании, когда антитела IgG уже присутствуют, может наблюдаться низкий подъем титра антител IgM с повышением или без повышения титра антител IgG[5].

Принцип анализа
iFlash-Chlamydia pn. IgG - непрямой иммуноферментный анализ с использованием прямого хемилюминометрического метода.

- 1-я инкубация: Предварительно разбавленный образец инкубируется с реагентом для парамагнитных микрочастиц. Хламидии pn. IgG в образце связывается с парамагнитными микрочастицами, покрытыми естественным антигеном хламидий, и образует комплекс антиген-антитело.
- Промывка: Под действием магнитного поля магнитные частицы адсорбируются на стенке реакционной трубки, а несвязанные материалы смываются промывочным буфером.
- 2-я инкубация: Добавляется меченный акридинием эфир мышиного античеловеческого IgG и образуется новый комплекс.
- Повторите предыдущий этап промывки.
- Запуск и измерение сигнала: В реакционную смесь добавляются пре-триггерный и триггерный раствор. Результирующая хемилюминесцентная реакция измеряется в относительных световых единицах (RLUs - OEO).
- Существует прямая зависимость между количеством хламидий pn. IgG в образце и количеством RLU, определяемым оптической системой iFlash.
- Результаты определяются по калибровочной кривой, которая строится с помощью трехточечной калибровки и эталонной кривой, полученной из QR-кода реагента.

Реагенты

Компонент	1×50 тестов/уп.	2×50 тестов/уп.	2×150 тестов/уп	Содержимое
R1	1 упаковка, 3,5 мл на упаковку	2 упаковки, 3,5 мл на упаковку	2 упаковки, 8,5 мл на упаковку	Парамагнитные микрочастицы, покрытые естественным антигеном Chlamydia pn. (клетки HL, 0,15 мг/мл), 0,1% ProClin 300 в качестве консерванта.
R2	1 упаковка, 6,5 мл в упаковке	2 упаковки по 6,5 мл в упаковке	2 упаковки по 15,3 мл в упаковке	Меченый акридинием конъюгат мышиного античеловеческого IgG (мышь, 0,05 мкг/мл), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.
R3	1 упаковка, 6,5 мл в упаковке	2 упаковки по 6,5 мл в упаковке	2 упаковки по 15,3 мл в упаковке	Разбавитель для образцов (для Предварительное разведение,) Буфер PBS, 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.
CAL1	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	Калибратор 1, буфер PBS со стабилизатором белка (BSA), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.
CAL2	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	Калибратор 2, хламидия пн. IgG (человеческий) в буфере PBS со стабилизатором белка (BSA), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.
CAL3	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	Калибратор 3, хламидия пн. IgG (человеческий) в буфере PBS со стабилизатором белка (BSA), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Антитела класса IgG к возбудителю респираторного хламидиоза (Chlamydia pneumoniae IgG) iFlash

Необходимые (но не поставляемые в комплекте материалы)

REF	C89999/C89959/C89949, Пре-триггерный раствор (1x): раствор перекиси водорода.
REF	C89998/C89958/C89948, Триггерный раствор (1x): раствор гидроксида натрия.
REF	C89997, Промывочный буфер (1x): фосфатно-буферный солевой раствор.
REF	C80001, Промывочный буфер (10x): фосфатно-буферный солевой раствор.
REF	C6100, Реакционный сосуд.
REF	ZCC022, Chlamydia pn. IgG Контроль.

Система

Реагенты 1×50 тестов/уп. и 2×50 тестов/уп. применяются для хемилюминесцентного иммуноанализатора: iFlash 3000-C, iFlash 1200-A, iFlash 1800-A и iFlash 9000 CLIA-анализатора: iFlash 9000-A.

2×150 тестов/уп. применяется к CLIA-анализатору iFlash 9000: iFlash 9000-A.

Предупреждения и меры предосторожности

- Ни один из известных методов испытаний не может дать полной гарантии того, что продукты, полученные из биологических источников (человеческих/животных/микробных), не передадут инфекцию. Поэтому все биологические материалы следует рассматривать как потенциально инфекционные.
- Соблюдайте обычные меры предосторожности, необходимые для работы со всеми лабораторными реагентами.
- Утилизация всех отходов должна осуществляться в соответствии с местными правилами.
- Надевайте перчатки при работе с образцами и реагентами.
- Очистите и продезинфицируйте все пролитые образцы или реагенты используя подходящее дезинфицирующее средство.
- Триггерный раствор содержит гидроксид натрия (NaOH), следует избегать попадания в глаза.
- Все сотрудники лаборатории, использующие данный продукт, должны быть соответствующим образом обучены методам автоматизированного иммуноферментного анализа и использовать соответствующие лабораторные и индивидуальные средства защиты при работе с данным набором, а также использовать данный продукт в соответствии с маркировкой. Весь лабораторный персонал, использующий этот набор, должен быть также обучен и ознакомлен с интерпретацией результатов анализа.
- Для получения дополнительной информации о предупреждениях и мерах предосторожности, см. приложение Б.
- О любом серьезном инциденте, произошедшем с устройством необходимо сообщить производителю и компетентному органу государства-члена ЕС, в котором находится пользователь и/или пациент.
- Паспорт безопасности относится к паспорту безопасности (SDS). Пожалуйста, обращайтесь к местным торговым представителям или на сайт marketing@szyhlo.com. По запросу SDS будет предоставлен по электронной почте.

Работа с реагентами

- Реагенты не должны использоваться после указанного срока годности.
- Избегайте образования пузырьков при работе со всеми реагентами.
- Реагенты и калибраторы в упаковке готовы к использованию.
- Сразу после калибровки закройте флаконы с калибраторами и храните при температуре 2-8°C.
- Не смешивайте реагенты внутри набора реагентов или между наборами реагентов.
- Перед загрузкой набора реагентов iFlash в систему повторно взвесьте микрочастицы, слегка перевернув пакет с реагентом. Визуально проверьте флакон, чтобы убедиться в том, что микрочастицы ресуспендированы. Если микрочастицы все еще прилипают к флакону, продолжайте переворачивать флакон до тех пор, пока микрочастицы не будут полностью ресуспендированы. Если микрочастицы не ресуспендируются, не используйте их.
- Дополнительную информацию о мерах предосторожности при обращении с реагентами во время работы системы см. в инструкции по эксплуатации системы iFlash.

Хранение и стабильность

Хранение

- Хранить при температуре 2-8°C в вертикальном положении.
- Набор следует использовать сразу после извлечения из хранилища при температуре 2-8°C.
- Следует избегать замораживания реагента.

Стабильность

- Невскрытые упаковки сохраняют стабильность при температуре 2-8°C: до указанного срока годности.
- Вскрытые упаковки сохраняют стабильность при температуре 2-8°C: 56 дней.
- Упаковки, находящиеся на борту: 56 дней.

Взятие и подготовка образцов

- Рекомендуемые образцы - сыворотка и плазма (гепарин лития, гепарин натрия и K2-EDTA).
- Перед центрифугированием убедитесь, что в образцах сыворотки крови полностью сформировался сгусток. Для пациентов, проходящих лечение гепарином (антикоагулянтом), время образования сгустка в образцах сыворотки должно быть увеличено.
- Центрифугируйте образцы.
- Образцы могут храниться при комнатной температуре (20-25°C) в течение 8 часов.
- Образцы могут храниться при температуре 2-8°C в течение 14 дней.
- Образцы могут храниться при температуре -20°C в течение 90 дней.
- Замороженные образцы необходимо тщательно перемешать после оттаивания.
- Образцы рекомендуется замораживать не более чем 2 раз(а).
- Центрифугируйте образцы с липидным слоем на верхней части и переносите только очищенный образец без липемического материала.
- При наличии сгустков фибрина и клеточного материала или после замораживания-

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Антитела класса IgG к возбудителю респираторного хламидиоза (Chlamydia pneumoniae IgG) iFlash

размораживания образцы перед испытанием следует центрифугировать.
- Перед анализом убедитесь, что остатки фибрина и клеточного вещества удалены.
- Используйте с осторожностью при работе с образцами пациентов во избежание перекрестного загрязнения.
- Не используйте термически инактивированные образцы.
- Перед измерением убедитесь, что образцы пациента, калибраторы и контроль находятся при температуре окружающей среды (20-25°C).
- Другие типы пробирок для сбора образцов пока не исследовались этим методом.
- Тип пробирки для сбора образцов должен оставаться неизменным на протяжении всего процесса оценки мониторинга пациента или оценки серийных образцов.
- Характеристики тестирования образцов жидкости человеческого тела (кроме сыворотки/плазмы) или аутопсии пока не уточнены. Прибор не способен проверять различные типы образцов, поэтому оператор должен использовать соответствующие типы образцов для тестирования.

Процедура анализа
- Подробную информацию о подготовке системы см. в инструкции по эксплуатации системы или в интерактивной справочной системе.
- Параметры конкретного теста, сохраненные в штрихкоде на упаковке с реагентом, считываются автоматически. Если штрих-код не удается считать, введите порядковые номера вручную.
- Загрузите реагент. Микрочастицы должны быть полностью суспендированы перед загрузкой реагента.
- Перед тестированием прибор автоматически ресуспендирует микрочастицы, чтобы они хорошо перемешались.
- При необходимости выполните калибровку.
- Поместите калибраторы CAL1, CAL2, CAL3 в стойку для калибраторов в зоне образца. Держите калибраторы открытыми только во время калибровки.
- Сделайте калибровку, а затем сделайте пробный тест с помощью программного обеспечения iFlash.
- Загрузите образцы (для каждого определения необходимо 5 мкл образца в дополнение к емкости для образца и мертвому объему системы).
- Нажмите кнопку RUN, система iFlash автоматически выполнит все функции и подсчитает результаты.

Калибровка
- Прослеживаемость: Данный метод был стандартизирован внутренним стандартом YHLO для Chlamydia pn. IgG.
- Каждый набор реагентов iFlash снабжен этикеткой с QR-кодом, содержащей информацию о калибровке конкретной партии реагентов.
- Для выполнения калибровки iFlash-Mycoplasma pn. IgM выполните тест CAL1 и CAL2, CAL3 в двух экземплярах, получите RLU порогового значения.
- После того как калибровка принята и сохранена, все последующие образцы можно тестировать без дополнительной калибровки:
  - Через 56 дней при использовании той же партии реагентов.
  - Используется набор реагентов с новым номером партии.
  - Органы управления находятся вне зоны действия.
  - Требуется в соответствии с действующими нормами.

Диапазон измерения
3-400 AU/мл
Значения ниже нижнего предела диапазона измерений представлены как <3 AU/мл. Значения, превышающие верхний предел диапазона измерений, представляются как >400 AU/мл.

Разбавление
Образцы с концентрацией Chlamydia pn. Концентрация IgG выше диапазона измерения может быть разбавлена разбавителем для образцов. Максимальный коэффициент разбавления составляет 1:10, либо автоматически анализатором, либо вручную.
После ручного разведения умножьте результат на коэффициент разведения.
После разбавления анализатором программное обеспечение автоматически учитывает разбавление при расчете концентрации образца.

Контроль качества
Для контроля качества рекомендуется использовать EVER-BLUE Chlamydia pn. IgG Control. Кроме того, можно использовать другие коммерчески доступные материалы для контроля качества, содержащие не менее двух уровней аналитов, которые были проверены лабораторией.

Контроли для разных уровней должны проводиться индивидуально не реже одного раза в 24 часа, когда тест используется, один раз для каждого набора реагентов и после каждой калибровки или в соответствии с местными правилами, инструкциями или требованиями аккредитации и требованиями контроля качества лаборатории пользователя. Следуйте инструкциям по обращению и хранению материалов для контроля качества. Каждая лаборатория должна установить свои собственные целевые значения и допустимые диапазоны для обеспечения надлежащей работы. Результаты контроля качества, выходящие за пределы допустимых диапазонов, могут указывать на недействительность результатов теста, в этом случае можно предпринять следующие действия:
- Убедитесь, что срок годности материалов не истек.
- Убедитесь, что было проведено необходимое техническое обслуживание.
- Убедитесь, что анализ был проведен в соответствии с инструкцией по применению.
- Повторно проведите анализ со свежими образцами контроля качества.

При необходимости обратитесь за помощью к местному поставщику услуг технической поддержки или дистрибьютору.

Результат

Расчет

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Антитела класса IgG к возбудителю респираторного хламидиоза (Chlamydia pneumoniae IgG) iFlash

Система iFlash использует 4-параметрический метод подгонки логистической кривой для построения калибровочной кривой и автоматически рассчитывает концентрацию аналита в каждом образце.
Результаты представлены в AU/мл.

Ожидаемые значения
Исследование проводилось на образцах 200 пациентов с хламидийной пневмонией и 200 здоровых людей, для анализа результатов теста использовался метод ROC-кривой, а значение отсечения iFlash-Chlamydia pn. IgG было определено как 22,5 AU/мл.
Интерпретация результатов
Пороговое значение: 22.5 AU/мл.
Нереактивный: <20 AU/мл.
Неопределенный 20 - 25 AU/мл.
Реактивный ≥25 AU/мл.
Предполагается, что люди с нереактивными результатами не инфицированы Chlamydia pn. и восприимчивы к первичной инфекции.
Образцы с неоднозначными результатами указывают на возможный контакт с Chlamydia pn. и должны быть повторно протестированы. Если результат все еще неопределенный, необходимо взять второй образец в течение соответствующего периода времени (например, 2 недели).
Реактивный результат указывает на текущую или прошлую инфекцию. Такие люди потенциально подвержены риску передачи инфекции Chlamydia pn.

Ограничения
- Набор iFlash-Chlamydia pn. IgG ограничен определением Chlamydia pn. IgG в человеческой сыворотке или плазме (гепарин лития, гепарин натрия и K2-ЭДТА). Он не был валидирован для использования в плазме с другими типами антикоагулянтов.
- Если результаты не согласуются с клиническими данными, предлагается провести дополнительное тестирование для подтверждения результата.
- В диагностических целях результаты следует интерпретировать в свете общей клинической картины пациента, включая симптомы, результаты клинического анамнеза.
- Образцы, содержащие явный уровень Chlamydia pn. IgG до 4000 AU/mL, не проявляли эффекта крючка в тесте iFlash-Chlamydia pn. IgG.
- На анализ не влияют (разница менее 10%) иктеричность (билирубин≤20 мг/дл), гемолиз (гемоглобин≤800 мг/дл), липемия (триглицериды≤3000 мг/дл) и общий белок в сыворотке крови (≤12 г/дл)
- Вмешательства со стороны ревматоидного фактора не наблюдалось до концентрации 2000 МЕ/мл.
- Вмешательства со стороны HAMA не наблюдалось вплоть до концентрации 500 нг/мл.
- Вмешательства со стороны ANA не наблюдалось вплоть до концентрации 500 произвольных единиц /мл.

Функциональные характеристики
Ниже приведены репрезентативные эксплуатационные характеристики, результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться.

Прецизионность
Прецизионность iFlash определялись в соответствии с требованиями EP05-A3 CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): тест в течение 20 дней, в 3 местах, 2 прогона в день, 3 повтора в каждом прогоне. Результаты исследования представлены ниже:

Образец	Среднее значение (AU/мл)	Повторяемость		Воспроизводимость	
		Стандартное отклонение (AU/мл)	коэффициента вариации %	Стандартное отклонение (AU/мл)	коэффициента вариации %
1	10.37	0.292	2.82%	0.575	5.54%
2	28.26	0.709	2.51%	1.536	5.44%
3	199.87	5.474	2.74%	9.572	4.79%
KK1	8.17	0.240	2.94%	0.493	6.03%
KK2	60.86	1.880	3.09%	3.194	5.25%

Аналитическая чувствительность
Предел обнаружения фона, предел обнаружения и предел количественного определения были определены в соответствии с требованиями CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP17-A2.
Предел обнаружения фона = 1.5 AU/мл
Предел обнаружения = 3 AU/мл
Предел количественного определения = 5 AU/мл

Диапазон линейности
3-400 AU/мл
Линейность определялась в соответствии с требованиями CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP6-A.

Аналитическая специфичность
Аналитическая специфичность iFlash-Chlamydia pn. IgG была оценена с использованием Chlamydia pn. IgM, Mycoplasma pn. IgG, EB VCA IgG, EB EA IgG, CMV IgG, HSV 1+2 IgG, RV IgG, Toxo IgG и anti-TP.

Вариант	Количество испытанных образцов	Количество образцов, не давших реакции с iFlash- Chlamydia pn. IgG
Chlamydia pn. IgM	12	12
Mycoplasma pn. IgG	12	12
EB VCA IgG	7	7
EB EA IgG	7	7
CMV IgG	8	8
HSV 1+2 IgG	9	9
RV IgG	10	10
Toxo IgG	10	10
Anti-TP	6	6

Клинические показатели
Сравнение iFlash-Chlamydia pn. IgG с коммерчески доступным анализом Chlamydia pn. IgG с использованием клинических образцов.

Частота положительных совпадений составила 93,40% (95%CI: 89,22%-96,03%).
Частота отрицательных совпадений составляет 94.85% (95%CI: 92.32%-96.57%).
Общая частота совпадений составляет 94.37% (95%CI: 92.30%-95.90%).

Краткая информация о безопасности и производительности
Краткая информация о безопасности и производительности доступна на сайте https://ec.europa.eu/tools/eudamed.

Использованная литература

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Антитела класса IgG к возбудителю респираторного хламидиоза (Chlamydia pneumoniae IgG) iFlash

1. Darville T. Chlamydia. Pediatr Rev. 1998;19(3):85-91.
2. Gautam J, Krawiec C. Chlamydia Pneumonia. 2021. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
3. Burillo A, Bouza E. Chlamydophila pneumoniae. Infect Dis Clin North Am. 2010;24(1):61-71.
4. Hagemann JB, Simnacher U, Marschall MT, et al. Analysis of humoral immune responses to recombinant Chlamydia pneumoniae antigens. Int J Infect Dis. 2020;91:232-39.
5. Grayston JT, Wang SP, Kuo CC, et al. Current knowledge on Chlamydia pneumoniae, strain TWAR, an important cause of pneumonia and other acute respiratory diseases. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1989;8(3):191-202.

Shenzhen YHLO Biotech Co., Ltd.,
Building 1, YHLO Biopark, Baolong 2nd Road, Baolong Subdistrict, Longgang District, Shenzhen, Guangdong, 518116, Китай
Тел.: +86-0755-26473359

Шанхай Интернешнл Холдинг Корп., ГмбХ (Европа). Эйфештрассе 80, 20537 Гамбург, Германия

Приложение А

Аббревиатура	Объяснение
REF	Каталожный номер (артикул)
CAL	Калибратор
R	Реагент
Σ	Содержит количество <n> тестов
SYSTEM	Анализаторы/приборы, на которых можно использовать реагенты
	Производитель
EC REP	Уполномоченный представитель в Европейском сообществе
	Импортер
CE 2797	Маркировка соответствия CE с идентификационным номером нотифицированного органа
	Осторожно
	Ознакомьтесь с инструкцией по применению
IVD	Для диагностики In vitro
LOT	Номер лота
CN	Страна-производитель, дата изготовления
UDI	Уникальный идентификатор устройства
	Срок годности
8℃ 2℃	Температурный лимит
	Биологический риск
GHS07	Изображения для предупреждения
	Этой стороной вверх

Приложение Б

- Опасный компонент: 0,1% ProClin 300 (реакционная масса из: 5-хлор-2-метил-4-изотиазолин-3-она [EC № 247-500-7] и 2-метил-2H-изотиазол-3-она [EC № 220-239-6] (3:1))
- Сигнальное слово: Предупреждение
- Заявления об опасности:
  H317: Может вызвать аллергическую реакцию кожи.
  H412: Вредно для водных организмов с долгосрочными последствиями.
- Предупреждающие заявления:
- P261: Избегайте вдыхания пыли/паров/газа/тумана/паров/спрея.
- P273: Не допускать попадания в окружающую среду.
- P280: Надевайте защитные перчатки.
- P333+P313: При появлении раздражения кожи или сыпи: обратитесь к врачу.
- P321: Немедленно обратитесь за помощью к врачу.
- P501: Утилизируйте содержимое/контейнер в соответствии с местными/региональными/национальными/международными правилами.

Версия: 04, 2024-01-12

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Антитела класса IgG к ВПГ-1 (HSV-1 IgG) iFlash

REF	C88040G-S	C88040G	C88040G-L
Σ	1×50 тестов/уп.	2×50 тестов/уп.	2×150 тестов/уп
Системы:	iFlash 3000-C; iFlash 1800-A; iFlash 1200-A; iFlash 9000-A		
IVD	Для диагностики in vitro		

CE 2797

Название
Антитела класса IgG к ВПГ-1 (HSV-1 IgG) iFlash

Уникальный идентификатор устройства
GMN: 692591270059HJ

Предполагаемое использование
Анализ iFlash-HSV-1 IgG - это хемилюминесцентный иммуноферментный анализ с парамагнитными частицами (CLIA) для качественного определения антител IgG к вирусу простого герпеса-1 (HSV-1) в сыворотке и плазме крови человека, собранных у лиц с подозрением или подтверждением инфекции HSV-1 и женщин на ранних стадиях беременности с использованием автоматизированного хемилюминесцентного иммуноферментного анализатора. iFlash-HSV-1 IgG предназначен для использования специалистами лабораторий в качестве вспомогательного средства при диагностике и оценке HSV-1 инфекции наряду с другими клиническими методами.

Описание и объяснение
Вирус простого герпеса (ВПГ) - это оболочечный вирус с двухцепочечной ДНК, морфологически сходный с другими представителями семейства Herpetoviridae, содержащий ВПГ типа 1 (ВПГ-1) и ВПГ типа 2 (ВПГ-2).[1] Рецидивирующие инфекции часто возникают при обоих вирусных типах, несмотря на наличие циркулирующих противовирусных антител. HSV-1 обычно поражает слизистую оболочку глаз, рта и слизистые оболочки лица, а также является одной из наиболее распространенных причин тяжелого спорадического энцефалита у взрослых.[2] В развитых странах мира также растет доля генитальных герпетических инфекций, вызванных HSV-1.[3]
Быстрая и точная диагностика HSV-инфекции необходима для обеспечения раннего проведения селективной противовирусной химиотерапии и минимизации распространения инфекции. Первым гуморальным иммунным ответом на инфекцию является синтез специфических антител IgM против HSV, которые обнаруживаются через неделю после заражения.[4] Специфические антитела IgG обычно появляются через две-три недели после первичного заражения, но их титр может снизиться через несколько месяцев.[5] Обнаружение IgG позволяет оценить иммунный статус пациента и дает серологические доказательства предшествующего контакта с HSV.[6] Это может помочь в диагностике недавней инфекции HSV в парных сыворотках по наличию сероконверсии антител к HSV-1 или HSV-2.

Принцип анализа
iFlash-HSV-1 IgG - это непрямой иммуноферментный анализ для качественного определения HSV-1 IgG в сыворотке и плазме крови человека с использованием хемилюминометрического метода.

- 1-я инкубация: Образец, разведенный разбавителем для анализа, инкубируют с парамагнитными микрочастицами, покрытыми антигеном HSV-1. Специфический IgG HSV-1, если он есть в образце, связывается с частицами, покрытыми антигеном HSV-1, и образует комплекс антиген-антитело.
- Промывка: Под действием магнитного поля магнитные частицы адсорбируются на стенке реакционного сосуда, а несвязанные материалы смываются промывочным буфером.
- 2-я инкубация: Добавляют меченый акридиновым эфиром мышиный античеловеческий IgG и формируют новый комплекс.
- Повторите предыдущий этап промывки.
- Запуск и измерение сигнала: В реакционную смесь добавляются пре-триггерный и триггерный раствор. Результирующая хемилюминесцентная реакция измеряется в относительных световых единицах (RLUs - OEO).
- Существует прямая зависимость между количеством общего HSV-1 IgG в образце и количеством RLU, определяемым оптической системой iFlash.
- Результаты определяются по калибровочной кривой, которая строится с помощью двухточечной калибровки и эталонной кривой, предоставляемой через QR-код реагента.

Реагенты

Компонент	1×50 тестов/уп.	2×50 тестов/уп.	2×150 тестов/уп	Содержимое
R1	1 упаковка, 3,5 мл на упаковку	2 упаковки, 3,5 мл на упаковку	2 упаковки, 9,1 мл на упаковку	Парамагнитные микрочастицы, покрытые HSV-1-антигеном (S. cerevisiae, 0,12 мг/мл), 0,1% ProClin 300 в качестве консерванта.
R2	1 упаковка, 6,5 мл в упаковке	2 упаковки по 6,5 мл в упаковке	2 упаковки по 16,3 мл в упаковке	Акридиний-эстер-меченый мышиный античеловеческий IgG (мышь, 0,01 мкг/мл), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.
R3	1 упаковка, 6,5 мл в упаковке	2 упаковки по 6,5 мл в упаковке	2 упаковки по 16,3 мл в упаковке	Разбавитель для образцов, фосфатный буфер, 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.
CAL1	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	Калибратор 1, буфер TRIS с белковым стабилизатором (BSA), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.
CAL2	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	Калибратор 2, HSV-1 (плазма человека) в буфере TRIS со стабилизатором белка (BSA), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.

Необходимые (но не поставляемые в комплекте материалы)

REF	C89999/C89959/C89949, Пре-триггерный раствор (1x): раствор перекиси водорода.
REF	C89998/C89958/C89948, Триггерный раствор (1x): раствор гидроксида натрия.
REF	C89997, Промывочный буфер (1x): фосфатно-буферный солевой раствор.
REF	C80001, Промывочный буфер (10x): фосфатно-буферный солевой раствор.
REF	C6100, Реакционный сосуд.
REF	ZCC012, HSV-1 IgG Контроль.
REF	CC837, HSV-1 IgG Контроль.

Система
Реагенты 1×50 тестов/уп. и 2×50 тестов/уп. применяются для хемилюминесцентного иммуноанализатора: iFlash 3000-C, iFlash 1200-A,

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Антитела класса IgG к ВПГ-1 (HSV-1 IgG) iFlash

iFlash 1800-A и iFlash 9000 CLIA-анализатора: iFlash 9000-A.
2×150 тестов/уп. применяется к CLIA-анализатору iFlash 9000: iFlash 9000-A.

Предупреждения и меры предосторожности

- Ни один из известных методов испытаний не может дать полной гарантии того, что продукты, полученные из биологических источников (человеческих/животных/микробных), не передадут инфекцию. Поэтому все биологические материалы следует рассматривать как потенциально инфекционные.
- Соблюдайте обычные меры предосторожности, необходимые для работы со всеми лабораторными реагентами.
- Утилизация всех отходов должна осуществляться в соответствии с местными правилами.
- Надевайте перчатки при работе с образцами и реагентами.
- Очистите и продезинфицируйте все пролитые образцы или реагенты используя подходящее дезинфицирующее средство.
- Триггерный раствор содержит гидроксид натрия (NaOH), следует избегать попадания в глаза.
- Все сотрудники лаборатории, использующие данный продукт, должны быть соответствующим образом обучены методам автоматизированного иммуноферментного анализа и использовать соответствующие лабораторные и индивидуальные средства защиты при работе с данным набором, а также использовать данный продукт в соответствии с маркировкой. Весь лабораторный персонал, использующий этот набор, должен быть также обучен и ознакомлен с интерпретацией результатов анализа.
- Для получения дополнительной информации о предупреждениях и мерах предосторожности, см. приложение Б.
- О любом серьезном инциденте, произошедшем с устройством необходимо сообщить производителю и компетентному органу государства-члена ЕС, в котором находится пользователь и/или пациент.
- Паспорт безопасности относится к паспорту безопасности (SDS). Пожалуйста, обращайтесь к местным торговым представителям или на сайт marketing@szyhlo.com. По запросу SDS будет предоставлен по электронной почте.

Работа с реагентами

- Реагенты не должны использоваться после указанного срока годности.
- Избегайте образования пузырьков при работе со всеми реагентами.
- Реагенты и калибраторы в упаковке готовы к использованию.
- Сразу после калибровки закройте флаконы с калибраторами и храните при температуре 2-8°C.
- Не смешивайте реагенты внутри набора реагентов или между наборами реагентов.
- Перед загрузкой набора реагентов iFlash в систему повторно взвесьте микрочастицы, слегка перевернув пакет с реагентом. Визуально проверьте флакон, чтобы убедиться в том, что микрочастицы ресуспендированы. Если микрочастицы все еще прилипают к флакону, продолжайте переворачивать флакон до тех пор, пока микрочастицы не будут полностью ресуспендированы. Если микрочастицы не ресуспендируются, не используйте их.
- Дополнительную информацию о мерах предосторожности при обращении с реагентами во время работы системы см. в инструкции по эксплуатации системы iFlash.

Хранение и стабильность
Хранение

- Хранить при температуре 2-8°C в вертикальном положении.
- Набор следует использовать сразу после извлечения из хранилища при температуре 2-8°C.

Стабильность

- Невскрытые упаковки сохраняют стабильность при температуре 2-8°C: до указанного срока годности.
- Вскрытые упаковки сохраняют стабильность при температуре 2-8°C: 56 дней.
- Упаковки, находящиеся на борту: 56 дней.

Взятие и подготовка образцов

- Сыворотка или плазма (ЭДТА калия, гепарин лития, и гепарин натрия) являются рекомендуемыми образцами.
- Перед центрифугированием убедитесь, что в образцах сыворотки крови полностью сформировался сгусток. Для пациентов, проходящих лечение гепарином (антикоагулянтом), время образования сгустка в образцах сыворотки должно быть увеличено.
- Сыворотка и плазма в гепарин-литиевой плазме, гепарин-натрии и ЭДТА могут сохраняться при 25°C в течение 21 часа.
- Сыворотка может храниться при температуре 2-8°C в течение 13 дней, а плазма в гепарин-литиевой плазме, гепарине натрия и ЭДТА - при температуре 2-8°C в течение 10 дней.
- Сыворотка и плазма в гепарин-литиевой плазме, гепарин-натрии и ЭДТА могут храниться при -20°C в течение 54 дней
- Центрифугируйте образцы.
- Замороженные образцы необходимо тщательно перемешать после оттаивания.
- Образцы рекомендуется замораживать не более чем 2 раз(а).
- Центрифугируйте образцы с липидным слоем на верхней части и переносите только очищенный образец без липемического материала.
- При наличии сгустков фибрина и клеточного материала или после замораживания-размораживания образцы перед испытанием следует центрифугировать.
- Перед анализом убедитесь, что остатки фибрина и клеточного вещества удалены.
- Используйте с осторожностью при работе с образцами пациентов во избежание перекрестного загрязнения.
- Не используйте термически инактивированные образцы.
- Перед измерением убедитесь, что образцы пациента, калибраторы и контроль находятся при температуре окружающей среды (20-25°C).
- Другие типы пробирок для сбора образцов пока не исследовались этим методом.
- Тип пробирки для сбора образцов должен оставаться неизменным на протяжении всего процесса оценки мониторинга пациента или оценки серийных образцов.
- Характеристики тестирования образцов жидкости человеческого тела (кроме сыворотки/плазмы) или аутопсии пока не уточнены. Прибор не способен проверять

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Антитела класса IgG к ВПГ-1 (HSV-1 IgG) iFlash

различные типы образцов, поэтому оператор должен использовать соответствующие типы образцов для тестирования.

Процедура анализа

- Подробную информацию о подготовке системы см. в инструкции по эксплуатации системы или в интерактивной справочной системе.
- Параметры конкретного теста, сохраненные в штрихкоде на упаковке с реагентом, считываются автоматически. Если штрих-код не удается считать, введите порядковые номера вручную.
- Загрузите реагент. Микрочастицы должны быть полностью суспендированы перед загрузкой реагента.
- Перед тестированием прибор автоматически ресуспендирует микрочастицы, чтобы они хорошо перемешались.
- При необходимости выполните калибровку.
- Поместите калибраторы CAL1, CAL2 в стойку для калибраторов в зоне образца. Держите калибраторы открытыми только во время калибровки.
- Сделайте калибровку, а затем сделайте пробный тест с помощью программного обеспечения iFlash.
- Загрузите образцы (для каждого определения необходимо 5 мкл образца в дополнение к емкости для образца и мертвому объему системы).
- Нажмите кнопку RUN, система iFlash автоматически выполнит все функции и подсчитает результаты.

Калибровка

- Прослеживаемость: Данный метод был стандартизирован с помощью внутреннего стандарта YHLO для HSV-1 IgG.
- Каждый набор реагентов iFlash снабжен этикеткой с QR-кодом, содержащей информацию о калибровке конкретной партии реагентов.
- Для выполнения калибровки iFlash-выполните тест CAL1 и CAL2 в двух экземплярах, получите RLU порогового значения.
- После того как калибровка принята и сохранена, все последующие образцы можно тестировать без дополнительной калибровки:
  - Через 56 дней при использовании той же партии реагентов.
  - Используется набор реагентов с новым номером партии.
  - Органы управления находятся вне зоны действия.
  - Требуется в соответствии с действующими нормами.

Контроль качества

Для контроля качества рекомендуется использовать YHLO HSV-1 IgG Control, EVER-BLUE HSV-1 IgG Control. Кроме того, можно использовать другие коммерчески доступные материалы для контроля качества, содержащие не менее двух уровней аналитов, которые были проверены лабораторией.

Контроли для разных уровней должны проводиться индивидуально не реже одного раза в 24 часа, когда тест используется, один раз для каждого набора реагентов и после каждой калибровки или в соответствии с местными правилами, инструкциями или требованиями аккредитации и требованиями контроля качества лаборатории пользователя. Следуйте инструкциям по обращению и хранению материалов для контроля качества. Каждая лаборатория должна установить свои собственные целевые значения и допустимые диапазоны для обеспечения надлежащей работы. Результаты контроля качества, выходящие за пределы допустимых диапазонов, могут указывать на недействительность результатов теста, в этом случае можно предпринять следующие действия:

- Убедитесь, что срок годности материалов не истек.
- Убедитесь, что было проведено необходимое техническое обслуживание.
- Убедитесь, что анализ был проведен в соответствии с инструкцией по применению.
- Повторно проведите анализ со свежими образцами контроля качества.

При необходимости обратитесь за помощью к местному поставщику услуг технической поддержки или дистрибьютору.

Результат

Расчет

Анализатор автоматически вычисляет пороговое значение на основе измерения CAL1 и CAL2. Результат образца выдается либо как реактивный, либо как нереактивный, а также в виде индекса порогового значения.
Результаты представлены в COI.

Интерпретация результатов
Пороговое значение: 1.0 COI
Нереактивный: < 0.9 COI;
Неопределенный: 0,9 - 1,1 COI;
Реактивный: ≥ 1.1 COI.
Нереактивные результаты свидетельствуют об отсутствии острой инфекции.
Образцы с неоднозначным результатом должны быть повторно протестированы. Если результат все еще неопределенный, следует отобрать второй образец в течение соответствующего периода времени (например, 2 недели).
Реактивный результат указывает на перенесенную или острую инфекцию. Такие люди потенциально подвержены риску передачи инфекции HSV-1.

Ограничения

- Набор iFlash-HSV-1 IgG предназначен только для определения HSV-1 IgG в человеческой сыворотке или плазме (гепарин лития, гепарин натрия и ЭДТА калия). Он не был валидирован для использования с другими типами плазмы с другими типами антикоагулянтов.
- Если результаты не согласуются с клиническими данными, предлагается провести дополнительное тестирование для подтверждения результата.
- В диагностических целях результаты следует интерпретировать в свете общей клинической картины пациента, включая симптомы, результаты клинического анамнеза.
- На анализ не влияют (разница менее 10%) иктеричность (билирубин≤30 мг/дл), гемолиз (гемоглобин≤1500 мг/дл), липемия (интралипид ≤1500 мг/дл), общий белок в сыворотке крови (≤10 г/дл) и биотин (≤ 100 нг/мл).

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Антитела класса IgG к ВПГ-1 (HSV-1 IgG) iFlash

Функциональные характеристики
Ниже приведены репрезентативные эксплуатационные характеристики, результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться.

Прецизионность
Прецизионность iFlash HSV-1 IgG определялась с использованием реагентов, образцов и контролей HSV-1 IgG. Три образца сыворотки, состоящие из образцов с низкой, средней и высокой концентрацией HSV-1 IgG, и два образца контроля качества были проанализированы с помощью iFlash-HSV-1 IgG.
Повторяемость и внутрилабораторная прецизионность были определены в соответствии с требованиями EP5-A3 Института клинических и лабораторных стандартов CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute), который проводит испытания в течение 20 дней с дублированием в каждом прогоне и двумя прогонами в день. Результаты исследования приведены ниже:

Образец	Среднее значение (COI)	Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность	
		Стандартное отклонение (COI)	коэффициента вариации %	Стандартное отклонение (COI)	коэффициента вариации %
1	0.85	0.04	5.04%	0.04	5.09%
2	1.48	0.07	4.69%	0.08	5.15%
3	22.97	1.05	4.58%	1.07	4.63%
КК1	0.71	0.03	4.01%	0.04	5.20%
КК2	2.62	0.12	4.63%	0.12	4.63%

Воспроизводимость была подтверждена в соответствии с EP5-A3 CLSI, в рамках которого проводилось тестирование в течение 5 дней на трех местах и 5 повторов в день на каждом месте, а также рассчитывался процентный коэффициент вариации (%CV). Результаты исследования приведены ниже:

Образец	Среднее	Воспроизводимость	
		Стандартное отклонение	коэффициента вариации %
КК1	0.62	0.04	6.49%
КК2	2.51	0.15	6.08%
1	0.66	0.03	6.03%
2	1.76	0.08	5.06%
3	36.39	1.97	5.43%

Клинические показатели
Было проведено сравнение анализа iFlash-HSV-1 IgG с коммерчески доступным анализом HSV-1 IgG на клинических образцах.

Частота положительных совпадений составила 100% (95% CI: 93,1%-100%).
Частота отрицательных совпадений составляет 90.9% (95%CI: 81.6%-95.8%).
Общая частота совпадений составляет 93.3% (95%CI: 87.4%-96.6%).

Краткая информация о безопасности и производительности
Краткая информация о безопасности и производительности доступна на сайте https://ec.europa.eu/tools/eudamed.

Использованная литература

1. Blaho JA, Morton ER, Yedowitz JC. Herpes simplex virus: propagation, quantification, and storage. Curr Protoc Microbiol. 2005 Oct;Chapter 14:Unit 14E.1. doi: 10.1002/9780471729259.mc14e01s00.
2. Bradshaw MJ, Venkatesan A. Herpes Simplex Virus-1 Encephalitis in Adults: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. Neurotherapeutics. 2016 Jul;13(3):493-508. doi: 10.1007/s13311-016-0433-7.
3. Reward EE, Muo SO, Orabueze INA, Ike AC. Seroprevalence of herpes simplex virus types 1 and 2 in Nigeria: a systematic review and meta-analyses. Pathog Glob Health. 2019 Jul;113(5):229-37. doi: 10.1080/20477724.2019.1678938.
4. Yang, K., Liang, Y., Sun, Z., Xue, D., Xu, H., Zhu, M., Peng, H. (2018). T Cell-Derived Lymphotoxin Is Essential for the Anti-Herpes Simplex Virus 1 Humoral Immune Response. Journal of Virology, 92(14). doi:10.1128/jvi.00428-18
5. Whitley R, Kimberlin DW, Prober CG. Pathogenesis and disease. In: Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, et al., editors. Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis. Cambridge: Cambridge University Press; 2007. Chapter 32.
6. Nissen J, Trabjerg B, Pedersen MG, Banasik K, Pedersen OB, Sørensen E, Nielsen KR, Erikstrup C, Petersen MS, Paarup HM, Bruun-Rasmussen P, Westergaard D, Hansen TF, Pedersen CB, Werge T, Torrey F, Hjalgrim H, Mortensen PB, Yolken R, Brunak S, Ullum H, Burgdorf KS. Herpes Simplex Virus Type 1 infection is associated with suicidal behavior and first registered psychiatric diagnosis in a healthy population. Psychoneuroendocrinology. 2019 Oct;108:150-4.doi:10.1016/j.psyneuen.2019.06.01

Shenzhen YHLO Biotech Co., Ltd.,
Building 1, YHLO Biopark, Baolong 2nd Road, Baolong Subdistrict, Longgang District, Shenzhen, Guangdong, 518116, Китай
Тел.: +86-0755-26473359

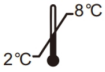
Шанхай Интернешнл Холдинг Корп., ГмбХ (Европа). Эйфештрассе 80, 20537 Гамбург, Германия

Приложение А

Аббревиатура	Объяснение
REF	Каталожный номер (артикул)
CAL	Калибратор
R	Реагент
Σ	Содержит количество <n> тестов
SYSTEM	Анализаторы/приборы, на которых можно использовать реагенты
	Производитель
EC REP	Уполномоченный представитель в Европейском сообществе
	Импортер
CE 2797	Маркировка соответствия CE с идентификационным номером нотифицированного органа
	Осторожно
	Ознакомьтесь с инструкцией по применению
IVD	Для диагностики In vitro

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Антитела класса IgG к ВПГ-1 (HSV-1 IgG) iFlash

	Номер лота
	Страна-производитель, дата изготовления
	Уникальный идентификатор устройства
	Срок годности
	Температурный лимит
	Биологический риск
	Изображения для предупреждения
	Этой стороной вверх

Приложение Б

- Опасный компонент: 0,1% ProClin 300 (реакционная масса из: 5-хлор-2-метил-4-изотиазолин-3-она [ЕС № 247-500-7] и 2-метил-2H-изотиазол-3-она [ЕС № 220-239-6] (3:1))
- Сигнальное слово: Предупреждение
- Заявления об опасности:
  H317: Может вызвать аллергическую реакцию кожи.
  H412: Вредно для водных организмов с долгосрочными последствиями.
- Предупреждающие заявления:
- P261: Избегайте вдыхания пыли/паров/газа/тумана/паров/спрея.
- P273: Не допускать попадания в окружающую среду.
- P280: Надевайте защитные перчатки.
- P333+P313: При появлении раздражения кожи или сыпи: обратитесь к врачу.
- P321: Немедленно обратитесь за помощью к врачу.
- P501: Утилизируйте содержимое/контейнер в соответствии с местными/региональными/национальными/международными правилами.

Версия: 04, 2024-01-12

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Антитела класса IgG к ВПГ-2 (HSV-2 IgG) iFlash

REF	C88038G-S	C88038G	C88038G-L
Σ	1×50 тестов/уп.	2×50 тестов/уп.	2×150 тестов/уп
Системы:	iFlash 3000-C; iFlash 1800-A; iFlash 1200-A; iFlash 9000-A		
IVD	Для диагностики in vitro		

CE 2797

Название
Антитела класса IgG к ВПГ-2 (HSV-2 IgG) iFlash

Уникальный идентификатор устройства
GMN: 692591270059HJ

Предполагаемое использование
Анализ iFlash-HSV-2 IgG - это хемилюминесцентный иммуноферментный анализ с парамагнитными частицами (CLIA) для качественного определения антител IgG к вирусу простого герпеса-2 (HSV-2) в сыворотке и плазме крови человека, собранных у лиц с подозрением на HSV-2-инфекцию и женщин на ранних стадиях беременности с помощью автоматизированного хемилюминесцентного иммуноферментного анализатора. iFlash-HSV-2 IgG предназначен для использования специалистами лабораторий в качестве вспомогательного средства при диагностике и оценке HSV-2 инфекции наряду с другими клиническими методами.

Описание и объяснение
Вирус простого герпеса (HSV) - это оболочечный вирус с двухцепочечной ДНК, морфологически сходный с другими представителями семейства Herpetoviridae, содержащий HSV типа 1 (HSV-1) и HSV типа 2 (HSV-2).[1] HSV-1 обычно поражает слизистую оболочку глаз, рта и слизисто-кожные соединения лица, а также является одной из наиболее распространенных причин тяжелого спорадического энцефалита у взрослых.[2]
Для адекватного сдерживания распространения HSV важно эффективное серологическое тестирование, поскольку наличие в сыворотке крови специфических IgG и IgM антител свидетельствует о наличии HSV-1, HSV-2 или коинфекции HSV-1 и HSV-2.[3,4] Специфические IgG антитела обычно появляются через две-три недели после первичного инфицирования, но их титр может снизиться через несколько месяцев.[5] Обнаружение IgG позволяет оценить иммунный статус пациента и дает серологические доказательства предыдущего контакта с HSV. Это может помочь в диагностике недавней инфекции HSV в парных сыворотках по наличию сероконверсии к антителам HSV-1 или HSV-2. [6,7]

Принцип анализа
Анализ iFlash-HSV-2 IgG - непрямой иммуноферментный анализ для качественного определения IgG-антител к вирусу простого герпеса-2 (HSV-2) в сыворотке и плазме крови человека с использованием метода прямой хемилюминометрии.

- 1-я инкубация: Образец инкубируется с парамагнитными микрочастицами, покрытыми антигеном HSV-2, и агентом для обработки образца. HSV-2 IgG в образце связывается с частицами, покрытыми антигеном HSV-2, и образует комплекс антиген-антитело.
- Промывка: Под действием магнитного поля магнитные частицы адсорбируются на стенке реакционной трубки, а несвязанные материалы смываются промывочным буфером.
- 2-я инкубация: Добавляется меченный акридинием эфир мышиного античеловеческого IgG и образуется новый комплекс.
- Повторите предыдущий этап промывки.
- Запуск и измерение сигнала: В реакционную смесь добавляются пре-триггерный и триггерный раствор. Результирующая хемилюминесцентная реакция измеряется в относительных световых единицах (RLUs - ОЕО).
- Существует прямая зависимость между количеством HSV-2 IgG в образце и количеством RLU, определяемым оптической системой iFlash.
- Результаты определяются автоматически путем сравнения относительных единиц света (RLU), полученных образцом, с RLU значения отсечки, полученного ранее путем калибровки.

Реагенты

Компонент	1×50 тестов/уп.	2×50 тестов/уп.	2×150 тестов/уп	Содержимое
R1	1 упаковка, 3,5 мл на упаковку	2 упаковки, 3,5 мл на упаковку	2 упаковки, 8,5 мл на упаковку	HSV-2 парамагнитные микрочастицы, покрытые антигеном (S. cerevisiae, 0,1 мг/мл), 0,1% ProClin 300 в качестве консерванта.
R2	1 упаковка, 6,5 мл в упаковке	2 упаковки по 6,5 мл в упаковке	2 упаковки по 15,3 мл в упаковке	Меченный акридинием конъюгат мышиного античеловеческого IgG (мышь, 0,02 мкг/мл), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.
R3	1 упаковка, 6,5 мл в упаковке	2 упаковки по 6,5 мл в упаковке	2 упаковки по 15,3 мл в упаковке	Средство для обработки образцов, фосфатный буфер, 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.
CAL1	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	Калибратор 1, буфер TRIS с белковым стабилизатором (BSA), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.
CAL2	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	Калибратор 2, HSV-2 IgG (человеческий) в буфере TRIS со стабилизатором белка (BSA), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.

Необходимые (но не поставляемые в комплекте материалы)

REF	C89999/C89959/C89949, Пре-триггерный раствор (1x): раствор перекиси водорода.
REF	C89998/C89958/C89948, Триггерный раствор (1x): раствор гидроксида натрия.
REF	C89997, Промывочный буфер (1x): фосфатно-буферный солевой раствор.
REF	C80001, Промывочный буфер (10x): фосфатно-буферный солевой раствор.
REF	C6100, Реакционный сосуд.
REF	ZCC013, HSV-2 IgG Контроль.
REF	CC839, HSV-2 IgG Контроль.

Система
Реагенты 1×50 тестов/уп. и 2×50 тестов/уп. применяются для хемилюминесцентного иммуноанализатора: iFlash 3000-C, iFlash 1200-A, iFlash 1800-A и iFlash 9000 CLIA-анализатора: iFlash 9000-A.
2×150 тестов/уп. применяется к CLIA-анализатору iFlash 9000: iFlash 9000-A.

Предупреждения и меры предосторожности

- Ни один из известных методов испытаний не может дать полной гарантии того, что продукты,

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Антитела класса IgG к ВПГ-2 (HSV-2 IgG) iFlash

полученные из биологических источников (человеческих/животных/микробных), не передадут инфекцию. Поэтому все биологические материалы следует рассматривать как потенциально инфекционные.

- Соблюдайте обычные меры предосторожности, необходимые для работы со всеми лабораторными реагентами.
- Утилизация всех отходов должна осуществляться в соответствии с местными правилами.
- Надевайте перчатки при работе с образцами и реагентами.
- Очистите и продезинфицируйте все пролитые образцы или реагенты используя подходящее дезинфицирующее средство.
- Триггерный раствор содержит гидроксид натрия (NaOH), следует избегать попадания в глаза.
- Все сотрудники лаборатории, использующие данный продукт, должны быть соответствующим образом обучены методам автоматизированного иммуноферментного анализа и использовать соответствующие лабораторные и индивидуальные средства защиты при работе с данным набором, а также использовать данный продукт в соответствии с маркировкой. Весь лабораторный персонал, использующий этот набор, должен быть также обучен и ознакомлен с интерпретацией результатов анализа.
- Для получения дополнительной информации о предупреждениях и мерах предосторожности, см. приложение Б.
- О любом серьезном инциденте, произошедшем с устройством необходимо сообщить производителю и компетентному органу государства-члена ЕС, в котором находится пользователь и/или пациент.
- Паспорт безопасности относится к паспорту безопасности (SDS). Пожалуйста, обращайтесь к местным торговым представителям или на сайт marketing@szyhlo.com. По запросу SDS будет предоставлен по электронной почте.

Работа с реагентами

- Реагенты не должны использоваться после указанного срока годности.
- Избегайте образования пузырьков при работе со всеми реагентами.
- Реагенты и калибраторы в упаковке готовы к использованию.
- Сразу после калибровки закройте флаконы с калибраторами и храните при температуре 2-8°C.
- Не смешивайте реагенты внутри набора реагентов или между наборами реагентов.
- Перед загрузкой набора реагентов iFlash в систему повторно взвесьте микрочастицы, слегка перевернув пакет с реагентом. Визуально проверьте флакон, чтобы убедиться в том, что микрочастицы ресуспендированы. Если микрочастицы все еще прилипают к флакону, продолжайте переворачивать флакон до тех пор, пока микрочастицы не будут полностью ресуспендированы. Если микрочастицы не ресуспендируются, не используйте их.
- Дополнительную информацию о мерах предосторожности при обращении с реагентами во время работы системы см. в инструкции по эксплуатации системы iFlash.

Хранение и стабильность
Хранение

- Хранить при температуре 2-8°C в вертикальном положении.
- Набор следует использовать сразу после извлечения из хранилища при температуре 2-8°C.
- Следует избегать замораживания реагента.

Стабильность

- Невскрытые упаковки сохраняют стабильность при температуре 2-8°C: до указанного срока годности.
- Вскрытые упаковки сохраняют стабильность при температуре 2-8°C: 56 дней.
- Упаковки, находящиеся на борту: 56 дней.

Взятие и подготовка образцов

- Рекомендуемые образцы - сыворотка и плазма (гепарин лития, гепарин натрия и K2-EDTA).
- Перед центрифугированием убедитесь, что в образцах сыворотки крови полностью сформировался сгусток. Для пациентов, проходящих лечение гепарином (антикоагулянтом), время образования сгустка в образцах сыворотки должно быть увеличено.
- Центрифугируйте образцы.
- Образцы могут храниться при комнатной температуре (20-25°C) в течение 24 часов.
- Образцы могут храниться при температуре 2-8°C в течение 7 дней.
- Образцы могут храниться при температуре -20°C в течение 90 дней.
- Замороженные образцы необходимо тщательно перемешать после оттаивания.
- Образцы рекомендуется замораживать не более чем 3 раз(а).
- Центрифугируйте образцы с липидным слоем на верхней части и переносите только очищенный образец без липемического материала.
- При наличии сгустков фибрина и клеточного материала или после замораживания-размораживания образцы перед испытанием следует центрифугировать.
- Перед анализом убедитесь, что остатки фибрина и клеточного вещества удалены.
- Используйте с осторожностью при работе с образцами пациентов во избежание перекрестного загрязнения.
- Не используйте термически инактивированные образцы.
- Перед измерением убедитесь, что образцы пациента, калибраторы и контроль находятся при температуре окружающей среды (20-25°C).
- Другие типы пробирок для сбора образцов пока не исследовались этим методом.
- Тип пробирки для сбора образцов должен оставаться неизменным на протяжении всего процесса оценки мониторинга пациента или оценки серийных образцов.
- Характеристики тестирования образцов жидкости человеческого тела (кроме сыворотки/плазмы) или аутопсии пока не уточнены. Прибор не способен проверять различные типы образцов, поэтому оператор должен использовать соответствующие типы образцов для тестирования.

Процедура анализа

- Подробную информацию о подготовке системы см. в инструкции по эксплуатации системы или в интерактивной справочной системе.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Антитела класса IgG к ВПГ-2 (HSV-2 IgG) iFlash

- Параметры конкретного теста, сохраненные в штрихкоде на упаковке с реагентом, считываются автоматически. Если штрих-код не удается считать, введите порядковые номера вручную.
- Загрузите реагент. Микрочастицы должны быть полностью суспендированы перед загрузкой реагента.
- Перед тестированием прибор автоматически ресуспендирует микрочастицы, чтобы они хорошо перемешались.
- При необходимости выполните калибровку.
- Поместите калибраторы CAL1, CAL2 в стойку для калибраторов в зоне образца. Держите калибраторы открытыми только во время калибровки.
- Сделайте калибровку, а затем сделайте пробный тест с помощью программного обеспечения iFlash.
- Загрузите образцы (для каждого определения необходимо 5 мкл образца в дополнение к емкости для образца и мертвому объему системы).
- Нажмите кнопку RUN, система iFlash автоматически выполнит все функции и подсчитает результаты.

Калибровка

- Прослеживаемость: Данный метод был стандартизирован с помощью внутреннего стандарта YHLO для HSV-2 IgG.
- Каждый набор реагентов iFlash снабжен этикеткой с QR-кодом, содержащей информацию о калибровке конкретной партии реагентов.
- Для выполнения калибровки iFlash-выполните тест CAL1 и CAL2 в двух экземплярах, получите RLU порогового значения.
- После того как калибровка принята и сохранена, все последующие образцы можно тестировать без дополнительной калибровки:
    - Через 56 дней при использовании той же партии реагентов.
    - Используется набор реагентов с новым номером партии.
    - Органы управления находятся вне зоны действия.
    - Требуется в соответствии с действующими нормами.

Контроль качества

Для контроля качества рекомендуется использовать YHLO HSV-2 IgG Control, EVER-BLUE HSV-2 IgG Control. Кроме того, можно использовать другие коммерчески доступные материалы для контроля качества, содержащие не менее двух уровней аналитов, которые были проверены лабораторией.

Контроли для разных уровней должны проводиться индивидуально не реже одного раза в 24 часа, когда тест используется, один раз для каждого набора реагентов и после каждой калибровки или в соответствии с местными правилами, инструкциями или требованиями аккредитации и требованиями контроля качества лаборатории пользователя. Следуйте инструкциям по обращению и хранению материалов для контроля качества. Каждая лаборатория должна установить свои собственные целевые значения и допустимые диапазоны для обеспечения надлежащей работы. Результаты контроля качества, выходящие за пределы допустимых диапазонов, могут указывать на недействительность результатов теста, в этом случае можно предпринять следующие действия:

- Убедитесь, что срок годности материалов не истек.
- Убедитесь, что было проведено необходимое техническое обслуживание.
- Убедитесь, что анализ был проведен в соответствии с инструкцией по применению.
- Повторно проведите анализ со свежими образцами контроля качества.

При необходимости обратитесь за помощью к местному поставщику услуг технической поддержки или дистрибьютору.

Результат

Расчет

Анализатор автоматически вычисляет пороговое значение на основе измерения CAL1 и CAL2. Результат образца выдается либо как реактивный, либо как нереактивный, а также в виде индекса порогового значения.
Результаты представлены в COI.

Интерпретация результатов
Пороговое значение: 1.0 COI
Нереактивный: < 0.9 COI;
Неопределенный: 0,9 - 1,1 COI;
Реактивный: ≥ 1.1 COI.

Ограничения

- Анализ iFlash-HSV-2 IgG ограничен определением IgG HSV-2 в сыворотке или плазме человека (литий-гепарин, натрий-гепарин и K2-ЭДТА). Он не был проверен для использования на плазме с другими типами антикоагулянтов.
- Если результаты не согласуются с клиническими данными, предлагается провести дополнительное тестирование для подтверждения результата.
- В диагностических целях результаты следует интерпретировать в свете общей клинической картины пациента, включая симптомы, результаты клинического анамнеза.
- Набор iFlash-HSV-2 IgG не повлияет на отрицательную или положительную оценку результата теста из-за эффекта захвата.
- На анализ не влияют (разница менее 10%) иктеричность (билирубин≤30 мг/дл), гемолиз (гемоглобин≤1500 мг/дл), липемия (триглицериды≤2000 мг/дл), общий белок в сыворотке крови (≤10 г/дл).
- Вмешательства со стороны ревматоидного фактора не наблюдалось до концентрации 2000 МЕ/мл.
- Вмешательства со стороны HAMA не наблюдалось вплоть до концентрации 500 нг/мл.
- Вмешательства со стороны ANA не наблюдалось вплоть до концентрации 500 произвольных единиц /мл.
- Вмешательства со стороны AMA не наблюдалось вплоть до концентрации 500 произвольных единиц /мл.

Функциональные характеристики

Ниже приведены репрезентативные эксплуатационные характеристики, результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться.

Прецизионность

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Антитела класса IgG к ВПГ-2 (HSV-2 IgG) iFlash

Прецизионность iFlash определялись в соответствии с требованиями EP05-A3 CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): тест в течение 20 дней, в 3 местах, 2 прогона в день, 3 повтора в каждом прогоне. Результаты исследования представлены ниже:

Образец	Среднее значение (COI)	Повторяемость		Воспроизводимость	
		Стандартное отклонение (COI)	коэффициента вариации %	Стандартное отклонение (COI)	коэффициента вариации %
1	0.30	0.011	3.67%	0.023	7.67%
2	1.44	0.056	3.89%	0.098	6.81%
3	18.03	0.683	3.79%	1.136	6.30%
KK1	0.57	0.023	4.04%	0.044	7.72%
KK2	2.46	0.085	3.46%	0.157	6.38%

Аналитическая специфичность

Аналитическая специфичность анализа iFlash-HSV-2 IgG оценивалась с использованием EB VCA IgG, HSV-1 IgG, HIV-1/2, Toxo IgG, Rubella IgG, CMV IgG, VZV IgG, Anti-TP, HBsAg, Anti-HAV IgG, Mycoplasma pn. IgG и HSV-2 IgM.

Вариант	Количество испытанных образцов	Количество образцов, не давших реакции с iFlash-HSV-2 IgG
EB VCA IgG	6	6
HSV-1 IgG	9	9
HIV-1/2	10	10
Toxo IgG	7	7
Rubella IgG	11	11
CMV IgG	13	13
VZV IgG	11	11
Anti-TP	8	8
HBsAg	10	10
Anti-HAV IgG	4	4
Mycoplasma pn. IgG	7	7
HSV-2 IgM	4	4
Всего	100	100

Клинические показатели

Было проведено сравнение теста iFlash-HSV-2 IgG с коммерчески доступным тестом HSV-2 IgG с использованием клинических образцов.

Частота положительных совпадений составила 96.26% (95%CI: 92.80%-98.09%).
Частота отрицательных совпадений составляет 95.85% (95%CI: 93.46%-97.40%).
Общая частота совпадений составляет 95.99% (95%CI: 94.15%-97.27%).

Краткая информация о безопасности и производительности

Краткая информация о безопасности и производительности доступна на сайте https://ec.europa.eu/tools/eudamed.

Использованная литература

1. Blaho JA, Morton ER, et al. Herpes simplex virus: propagation, quantification, and storage. Curr Protoc Microbiol. 2005 Oct; Chapter 14: Unit 14E.1.
2. Bradshaw MJ, Venkatesan A. Herpes Simplex Virus-1 Encephalitis in Adults: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. Neurotherapeutics. 2016 Jul; 13(3): 493-508.
3. Morrow R, Friedrich D. Performance of a novel test for IgM and IgG antibodies in subjects with culture-documented genital herpes simplex virus-1 or -2 infection. Clin Microbiol Infect. 2006; 12(5): 463-9.
4. Reward EE, Muo SO, et al. Seroprevalence of herpes simplex virus types 1 and 2 in Nigeria: a systematic review and meta-analyses. Pathog Glob Health. 2019; 113(5): 229-37.
5. Whitley R, Kimberlin DW, et al. Pathogenesis and disease. In: Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, et al., editors. Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis. Cambridge: Cambridge University Press; 2007. Chapter 32.
6. LeGoff J, Péré H, et al. Diagnosis of genital herpes simplex virus infection in the clinical laboratory. Virol J. 2014; 11: 83.
7. Patel R, Green J, et al. 2014 UK national guideline for the management of anogenital herpes. Int J STD AIDS. 2015; 26(11): 763-76.

Shenzhen YHLO Biotech Co., Ltd.,
Building 1, YHLO Biopark, Baolong 2nd Road, Baolong Subdistrict, Longgang District, Shenzhen, Guangdong, 518116, Китай
Тел.: +86-0755-26473359

Шанхай Интернешнл Холдинг Корп., ГмбХ (Европа). Эйфештрассе 80, 20537 Гамбург, Германия

Приложение А

Аббревиатура	Объяснение
REF	Каталожный номер (артикул)
CAL	Калибратор
R	Реагент
Σ	Содержит количество <n> тестов
SYSTEM	Анализаторы/приборы, на которых можно использовать реагенты
	Производитель
EC REP	Уполномоченный представитель в Европейском сообществе
	Импортер
CE 2797	Маркировка соответствия CE с идентификационным номером нотифицированного органа
	Осторожно
	Ознакомьтесь с инструкцией по применению
IVD	Для диагностики In vitro
LOT	Номер лота
CN	Страна-производитель, дата изготовления
UDI	Уникальный идентификатор устройства
	Срок годности
8℃ 2℃	Температурный лимит
	Биологический риск
GHS07	Изображения для предупреждения

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Антитела класса IgG к ВПГ-2 (HSV-2 IgG) iFlash

	Этой стороной вверх

Приложение Б

- Опасный компонент: 0,1% ProClin 300 (реакционная масса из: 5-хлор-2-метил-4-изотиазолин-3-она [ЕС № 247-500-7] и 2-метил-2Н-изотиазол-3-она [ЕС № 220-239-6] (3:1))
- Сигнальное слово: Предупреждение
- Заявления об опасности:
  H317: Может вызвать аллергическую реакцию кожи.
  H412: Вредно для водных организмов с долгосрочными последствиями.
- Предупреждающие заявления:
- P261: Избегайте вдыхания пыли/паров/газа/тумана/паров/спрея.
- P273: Не допускать попадания в окружающую среду.
- P280: Надевайте защитные перчатки.
- P333+P313: При появлении раздражения кожи или сыпи: обратитесь к врачу.
- P321: Немедленно обратитесь за помощью к врачу.
- P501: Утилизируйте содержимое/контейнер в соответствии с местными/региональными/национальными/международными правилами.

Версия: 05, 2024-01-12

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Антитела класса IgM к возбудителю респираторного микоплазмоза (Mycoplasma pneumoniae IgM) iFlash

REF	C88004M-S	C88004M	C88004M-L
Σ	1×50 тестов/уп.	2×50 тестов/уп.	2×150 тестов/уп
Системы:	iFlash 3000-C; iFlash 1800-A; iFlash 1200-A; iFlash 9000-A		
IVD	Для диагностики in vitro		

CE 2797

Название
Антитела класса IgM к возбудителю респираторного микоплазмоза (Mycoplasma pneumoniae IgM) iFlash

Уникальный идентификатор устройства
GMN: 692591270094HL

Предполагаемое использование
Набор iFlash-Mycoplasma pn. IgM assay - это хемилюминесцентный иммуноферментный анализ с парамагнитными частицами (CLIA) для качественного определения IgM антител к Mycoplasma Pneumoniae (Mycoplasma pn.) в сыворотке и плазме крови человека, собранных у лиц с подозрением на микоплазменную пневмонию, с использованием автоматизированного хемилюминесцентного иммуноферментного анализатора. Анализ iFlash-Mycoplasma pn. IgM предназначен для использования специалистами лабораторий в качестве вспомогательного средства при диагностике микоплазменной пневмонии наряду с другими клиническими методами.

Описание и объяснение
Микоплазма — самая маленькая и простая самоограничивающаяся бактерия.[1] Она относится к классу Mollicutes и семейству Mycoplasmataceae. Mycoplasma pneumoniae (MP) — распространенный респираторный патоген, вызывающий заболевания различной степени тяжести: от легкой инфекции верхних дыхательных путей до тяжелой атипичной пневмонии.[2] Инфекция MP передается через аэрозоли от человека к человеку. Распространенность инфекции MP сильно недооценена, поскольку у большинства пациентов, инфицированных MP, симптомы проявляются редко, и они редко обращаются за медицинской помощью.[2,3] В большинстве исследований 10–30% случаев внебольничной пневмонии вызваны MP. Это атипичная респираторная бактерия, вызывающая внебольничную пневмонию у детей и взрослых всех возрастов.[4,5]
Серология исторически была наиболее распространенным лабораторным средством диагностики инфекций Mycoplasma pneumoninae. Использование различных классов иммуноглобулинов (IgG, IgM и IgA) важно для серодиагностики инфекций микоплазмы пневмонии. Золотым стандартом серологической диагностики является четырехкратное изменение титров антител с течением времени (титры антител IgM повышаются раньше, чем антител IgG).[3] MP IgM появляется на 1-й неделе и достигает пика на 3-й неделе после заражения MP. Положительный результат IgM MP имеет важное контрольное значение для ранней или острой диагностики инфекции MP, особенно у детей, но IgM трудно обнаружить у взрослых.[6,7] IgM MP может сохраняться до года после заражения, в то время как IgA может быть полезен для выявления текущей инфекции, возможно, в сочетании с IgM.[8-12] Из-за потенциального отсутствия ответа IgM у взрослых, повторно инфицированных микоплазменной пневмонией, уровень IgG особенно важен для диагностики повторной инфекции MP.[13,14] Определение антител IgG ценно для демонстрации прошлой или недавней инфекции, если используются парные сыворотки (острые и выздоравливающие образцы).[15]

Принцип анализа
Анализ iFlash-Mycoplasma pn. IgG представляет собой непрямой иммуноферментный анализ с использованием метода прямой хемилюминометрии.

- 1-я инкубация: Mycoplasma pn. IgM в образце реагирует с парамагнитными микрочастицами, покрытыми антигеном Mycoplasma pn., образуя комплекс антиген-антитело.
- Промывка: Под действием магнитного поля магнитные частицы адсорбируются на стенке реакционной трубки, а несвязанные материалы смываются промывочным буфером.
- 2-я инкубация: Добавляют меченный акридинием эфир мышиного античеловеческого IgM и формируют новый комплекс.
- Повторите предыдущий этап промывки.
- Запуск и измерение сигнала: В реакционную смесь добавляются пре-триггерный и триггерный раствор. Результирующая хемилюминесцентная реакция измеряется в относительных световых единицах (RLUs - OEO).
- Существует прямая зависимость между количеством Mycoplasma pn. IgM в образце и количеством RLU, определяемым оптической системой iFlash.
- Результаты определяются автоматически путем сравнения относительных единиц освещенности (OEO), полученных образцом, с OEO значения отсечки, полученного ранее путем калибровки.

Реагенты

Компонент	1×50 тестов/уп.	2×50 тестов/уп.	2×150 тестов/уп	Содержимое
R1	1 упаковка, 3,5 мл на упаковку	2 упаковки, 3,5 мл на упаковку	2 упаковки, 8,5 мл на упаковку	Микоплазма пн. парамагнитная микрочастица, покрытая антигеном (E.coli, 0,15 мг/мл), 0,1% ProClin 300 в качестве консерванта.
R2	1 упаковка, 6,5 мл в упаковке	2 упаковки по 6,5 мл в упаковке	2 упаковки по 15,3 мл в упаковке	Конъюгат мышиных антител к человеческому IgM, меченый эфиром акридиния (мышь, 0,006 мкг/мл), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.
R3	1 упаковка, 6,5 мл в упаковке	2 упаковки по 6,5 мл в упаковке	2 упаковки по 15,3 мл в упаковке	Разбавитель образца (для предварительного разбавления), буфер PBS, 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.
CAL1	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	Калибратор 1, буфер ТРИС со стабилизатором белка (БСА), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.
CAL2	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	Калибратор 2, Mycoplasma pn. IgM (человеческий) в буфере TRIS с белковым стабилизатором (BSA), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.

Необходимые (но не поставляемые в комплекте материалы)

REF	C89999/C89959/C89949, Пре-триггерный раствор (1x): раствор перекиси водорода.
REF	C89998/C89958/C89948, Триггерный раствор (1x): раствор гидроксида натрия.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Антитела класса IgM к возбудителю респираторного микоплазмоза (Mycoplasma pneumoniae IgM) iFlash

REF	C89997, Промывочный буфер (1x): фосфатно-буферный солевой раствор.
REF	C80001, Промывочный буфер (10x): фосфатно-буферный солевой раствор.
REF	C6100, Реакционный сосуд.
REF	ZCC021, Mycoplasma pn. IgM Контроль.
REF	CC848, M. Pneumoniae IgM Контроль.

Система

Реагенты 1×50 тестов/уп. и 2×50 тестов/уп. применяются для хемилюминесцентного иммуноанализатора: iFlash 3000-C, iFlash 1200-A, iFlash 1800-A и iFlash 9000 CLIA-анализатора: iFlash 9000-A.

2×150 тестов/уп. применяется к CLIA-анализатору iFlash 9000: iFlash 9000-A.

Предупреждения и меры предосторожности

- Ни один из известных методов испытаний не может дать полной гарантии того, что продукты, полученные из биологических источников (человеческих/животных/микробных), не передадут инфекцию. Поэтому все биологические материалы следует рассматривать как потенциально инфекционные.
- Соблюдайте обычные меры предосторожности, необходимые для работы со всеми лабораторными реагентами.
- Утилизация всех отходов должна осуществляться в соответствии с местными правилами.
- Надевайте перчатки при работе с образцами и реагентами.
- Очистите и продезинфицируйте все пролитые образцы или реагенты используя подходящее дезинфицирующее средство.
- Триггерный раствор содержит гидроксид натрия (NaOH), следует избегать попадания в глаза.
- Все сотрудники лаборатории, использующие данный продукт, должны быть соответствующим образом обучены методам автоматизированного иммуноферментного анализа и использовать соответствующие лабораторные и индивидуальные средства защиты при работе с данным набором, а также использовать данный продукт в соответствии с маркировкой. Весь лабораторный персонал, использующий этот набор, должен быть также обучен и ознакомлен с интерпретацией результатов анализа.
- Для получения дополнительной информации о предупреждениях и мерах предосторожности, см. приложение Б.
- О любом серьезном инциденте, произошедшем с устройством необходимо сообщить производителю и компетентному органу государства-члена ЕС, в котором находится пользователь и/или пациент.
- Паспорт безопасности относится к паспорту безопасности (SDS). Пожалуйста, обращайтесь к местным торговым представителям или на сайт marketing@szyhlo.com. По запросу SDS будет предоставлен по электронной почте.

Работа с реагентами

- Реагенты не должны использоваться после указанного срока годности.
- Избегайте образования пузырьков при работе со всеми реагентами.
- Реагенты и калибраторы в упаковке готовы к использованию.
- Сразу после калибровки закройте флаконы с калибраторами и храните при температуре 2-8°C.
- Не смешивайте реагенты внутри набора реагентов или между наборами реагентов.
- Перед загрузкой набора реагентов iFlash в систему повторно взвесьте микрочастицы, слегка перевернув пакет с реагентом. Визуально проверьте флакон, чтобы убедиться в том, что микрочастицы ресуспендированы. Если микрочастицы все еще прилипают к флакону, продолжайте переворачивать флакон до тех пор, пока микрочастицы не будут полностью ресуспендированы. Если микрочастицы не ресуспендируются, не используйте их.
- Дополнительную информацию о мерах предосторожности при обращении с реагентами во время работы системы см. в инструкции по эксплуатации системы iFlash.

Хранение и стабильность

Хранение

- Хранить при температуре 2-8°C в вертикальном положении.
- Набор следует использовать сразу после извлечения из хранилища при температуре 2-8°C.
- Следует избегать замораживания реагента.

Стабильность

- Невскрытые упаковки сохраняют стабильность при температуре 2-8°C: до указанного срока годности.
- Вскрытые упаковки сохраняют стабильность при температуре 2-8°C: 28 дней.
- Упаковки, находящиеся на борту: 28 дней.

Взятие и подготовка образцов

- Рекомендуемые образцы - сыворотка и плазма (гепарин лития, гепарин натрия и K2-EDTA).
- Перед центрифугированием убедитесь, что в образцах сыворотки крови полностью сформировался сгусток. Для пациентов, проходящих лечение гепарином (антикоагулянтом), время образования сгустка в образцах сыворотки должно быть увеличено.
- Центрифугируйте образцы.
- Образцы могут храниться при комнатной температуре (20-25°C) в течение 8 часов.
- Образцы могут храниться при температуре 2-8°C в течение 14 дней.
- Образцы могут храниться при температуре -20°C в течение 90 дней.
- Замороженные образцы необходимо тщательно перемешать после оттаивания.
- Образцы рекомендуется замораживать не более чем 2 раз(а).
- Центрифугируйте образцы с липидным слоем на верхней части и переносите только очищенный образец без липемического материала.
- При наличии сгустков фибрина и клеточного материала или после замораживания-размораживания образцы перед испытанием следует центрифугировать.
- Перед анализом убедитесь, что остатки фибрина и клеточного вещества удалены.
- Используйте с осторожностью при работе с образцами пациентов во избежание перекрестного загрязнения.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Антитела класса IgM к возбудителю респираторного микоплазмоза (Mycoplasma pneumoniae IgM) iFlash

- Не используйте термически инактивированные образцы.
- Перед измерением убедитесь, что образцы пациента, калибраторы и контроль находятся при температуре окружающей среды (20-25°C).
- Другие типы пробирок для сбора образцов пока не исследовались этим методом.
- Тип пробирки для сбора образцов должен оставаться неизменным на протяжении всего процесса оценки мониторинга пациента или оценки серийных образцов.
- Характеристики тестирования образцов жидкости человеческого тела (кроме сыворотки/плазмы) или аутопсии пока не уточнены. Прибор не способен проверять различные типы образцов, поэтому оператор должен использовать соответствующие типы образцов для тестирования.

Процедура анализа

- Подробную информацию о подготовке системы см. в инструкции по эксплуатации системы или в интерактивной справочной системе.
- Параметры конкретного теста, сохраненные в штрихкоде на упаковке с реагентом, считываются автоматически. Если штрих-код не удается считать, введите порядковые номера вручную.
- Загрузите реагент. Микрочастицы должны быть полностью суспендированы перед загрузкой реагента.
- Перед тестированием прибор автоматически ресуспендирует микрочастицы, чтобы они хорошо перемешались.
- При необходимости выполните калибровку.
- Поместите калибраторы CAL1, CAL2 в стойку для калибраторов в зоне образца. Держите калибраторы открытыми только во время калибровки.
- Сделайте калибровку, а затем сделайте пробный тест с помощью программного обеспечения iFlash.
- Загрузите образцы (для каждого определения необходимо 5 мкл образца в дополнение к емкости для образца и мертвому объему системы).
- Нажмите кнопку RUN, система iFlash автоматически выполнит все функции и подсчитает результаты.

Калибровка

- Каждый набор реагентов iFlash снабжен этикеткой с QR-кодом, содержащей информацию о калибровке конкретной партии реагентов.
- Для выполнения калибровки iFlash-Mycoplasma pn. IgM выполните тест CAL1 и CAL2 в двух экземплярах, получите RLU порогового значения.
- После того как калибровка принята и сохранена, все последующие образцы можно тестировать без дополнительной калибровки:
  - Через 28 дней при использовании той же партии реагентов.
  - Используется набор реагентов с новым номером партии.
  - Органы управления находятся вне зоны действия.
  - Требуется в соответствии с действующими нормами.

Контроль качества

Для контроля качества рекомендуется использовать YHLO M. Pneumoniae IgM Контроль, EVER-BLUE Mycoplasma pn. IgM Контроль. Кроме того, можно использовать другие коммерчески доступные материалы для контроля качества, содержащие не менее двух уровней аналитов, которые были проверены лабораторией.

Контроли для разных уровней должны проводиться индивидуально не реже одного раза в 24 часа, когда тест используется, один раз для каждого набора реагентов и после каждой калибровки или в соответствии с местными правилами, инструкциями или требованиями аккредитации и требованиями контроля качества лаборатории пользователя. Следуйте инструкциям по обращению и хранению материалов для контроля качества. Каждая лаборатория должна установить свои собственные целевые значения и допустимые диапазоны для обеспечения надлежащей работы. Результаты контроля качества, выходящие за пределы допустимых диапазонов, могут указывать на недействительность результатов теста, в этом случае можно предпринять следующие действия:

- Убедитесь, что срок годности материалов не истек.
- Убедитесь, что было проведено необходимое техническое обслуживание.
- Убедитесь, что анализ был проведен в соответствии с инструкцией по применению.
- Повторно проведите анализ со свежими образцами контроля качества.

При необходимости обратитесь за помощью к местному поставщику услуг технической поддержки или дистрибьютору.

Результат

Расчет

Анализатор автоматически вычисляет пороговое значение на основе измерения CAL1 и CAL2. Результат образца выдается либо как реактивный, либо как нереактивный, а также в виде индекса порогового значения.
Результаты представлены в COI.
Интерпретация результатов
Пороговое значение: 1.0 COI
Нереактивный: <0.9 COI;
Неопределенный: 0.9-1.1 COI;
Реактивный: ≥ 1.1 COI.
У лиц с отрицательными результатами анализов острая инфекция отсутствует.

Образцы с неопределенным результатом следует повторно протестировать. Если результат все еще неопределенный, следует собрать второй образец в течение соответствующего периода времени (например, 2 недели). Реактивный результат указывает на острую инфекцию. Такие лица потенциально подвержены риску передачи микоплазменной пневмонии.

Ограничения

- Анализ iFlash-Mycoplasma pn. IgM ограничен определением Mycoplasma pn. IgM в сыворотке или плазме человека (литий-гепарин, натрий-гепарин и K2-ЭДТА). Он не был проверен для использования на плазме с другими типами антикоагулянтов.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Антитела класса IgM к возбудителю респираторного микоплазмоза (Mycoplasma pneumoniae IgM) iFlash

- Если результаты не согласуются с клиническими данными, предлагается провести дополнительное тестирование для подтверждения результата.
- В диагностических целях результаты следует интерпретировать в свете общей клинической картины пациента, включая симптомы, результаты клинического анамнеза.
- На анализ не влияют (разница менее 10%) иктеричность (билирубин≤30 мг/дл), гемолиз (гемоглобин≤1500 мг/дл), липемия (триглицериды≤1500 мг/дл) и общий белок в сыворотке крови (≤10 г/дл)
- Вмешательства со стороны ревматоидного фактора не наблюдалось до концентрации 2000 МЕ/мл.
- Вмешательства со стороны HAMA не наблюдалось вплоть до концентрации 500 нг/мл.
- Вмешательства со стороны ANA не наблюдалось вплоть до концентрации 500 произвольных единиц /мл.
- Никакого влияния общего IgG не наблюдалось вплоть до концентрации 7 г/дл. Никакого влияния общего IgM не наблюдалось вплоть до концентрации 0,4 г/дл.

Функциональные характеристики
Ниже приведены репрезентативные эксплуатационные характеристики, результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться.

Прецизионность
Прецизионность iFlash определялись в соответствии с требованиями EP05-A3 CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): тест в течение 20 дней, в 3 местах, 2 прогона в день, 3 повтора в каждом прогоне. Результаты исследования представлены ниже:

Образец	Среднее значение (COI)	Повторяемость		Воспроизводимость	
		Стандартное отклонение (COI)	коэффициента вариации %	Стандартное отклонение (COI)	коэффициента вариации %
L	0.56	0.031	5.54%	0.048	8.57%
H	1.37	0.065	4.74%	0.110	8.03%
M	3.97	0.187	4.75%	0.298	7.56%
KK1	0.33	0.018	5.45%	0.030	9.09%
KK2	3.24	0.148	4.57%	0.252	7.78%

Аналитическая специфичность
Аналитическая специфичность анализа iFlash-Mycoplasma pn. IgM была оценена с использованием нижеперечисленных аналогов, реактивного результата получено не было.

Вариант	Количество испытанных образцов	Количество образцов, не давших реакции с iFlash-Mycoplasma pn IgM
RF IgM	5	5
Chlamydia pneumoniae IgM	4	4
Mycoplasma pneumoniae IgG	6	6
Influenza A virus IgM	6	6
Influenza B virus IgM	4	4
Human parainfluenza virus IgM	6	6
Respiratory syncytial virus IgM	7	7
Ureaplasma urealyticum IgM	5	5
Mycoplasma genitalium IgM	4	4
Mycoplasma hominis IgM	6	6
Streptococcus pneumoniae IgM	6	6
Haemophilus influenzae IgM	6	6
Klebsiella Pneumoniae IgM	7	7
Staphylococcus aureus IgM	8	8
Mycobacterium tuberculosis IgM	5	5
Legionella pneumophila IgM	4	4
Pseudomonas aeruginosa IgM	5	5
Bordetella pertussis IgM	6	6
Acinetobacter baumannii IgM	6	6
Group A stre tococcus I M	4	4
E.coli antibody	8	8
Всего	118	118

Следующие препараты были протестированы, вмешательства в анализ не обнаружено.

Вариант	Концентрация
Левофлоксацин	3,6 мг/дл
Моксифлоксацин	0,4 мг/дл
Гемифлоксацин	7 мг/дл
Азитромицин	1,11 мг/дл
Кларитромицин	0,72 мг/дл
Эритромицин	13,8 мг/дл
Доксициклин	1,8 мг/дл
Миноциклин	0,9 мг/дл.

Клинические показатели
Было проведено сравнение анализа iFlash-Mycoplasma pn. IgM с коммерчески доступным анализом Mycoplasma pn. IgM с использованием клинических образцов.
Частота положительных совпадений составила 94.32% (95%CI: 87.38%-97.55%).
Частота отрицательных совпадений составляет 95.74% (95%CI: 93.51%-97.22%).
Общая частота совпадений составляет 95.51% (95%CI: 93.46%-96.94%).

Краткая информация о безопасности и производительности
Краткая информация о безопасности и производительности доступна на сайте https://ec.europa.eu/tools/eudamed.

Использованная литература

1. Razin S, Yogev D, Naot Y. Molecular biology and pathogenicity of mycoplasmas. Microbiol Mol Biol Rev. 1998;62(4):1094-156.
2. Kashyap S, Sarkar M. Mycoplasma pneumonia: Clinical features and management. Lung India. 2010;27(2):75-85.
3. Bajantri B, Venkatram S, Diaz-Fuentes G. Mycoplasma pneumoniae: A Potentially Severe Infection. J Clin Med Res. 2018;10(7):535-44.
4. Gómez J, Baños V, Ruiz Gómez J, et al. Prospective study of epidemiology and prognostic factors in community-acquired pneumonia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1996;15(7):556-60.
5. Chaudhry R, Ghosh A, Chandolia A. Pathogenesis of Mycoplasma pneumoniae: An update. Indian J Med Microbiol. 2016;34(1):7-16.
6. Waites KB, Thacker LW, Talkington DF. The value of culture and serology for detection of Mycoplasma pneumoniae in the clinical laboratory in the age of molecular diagnostics. Clin Microbiol Newslett 2001; 23(16): 123-9.
7. Waris ME, Toikka P, Saarinen T, et al. Diagnosis of Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children. J Clin Microbiol 1998; 36(11): 3155-9.
8. Sillis M. The limitations of IgM assays in the serological diagnosis of Mycoplasma pneumoniae infections. J Med Microbiol 1990; 33(4): 253-8.
9. Granstrom M, Holme T, Sjogren AM, et al. The role of IgA determination by ELISA in the early

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Антитела класса IgM к возбудителю респираторного микоплазмоза (Mycoplasma pneumoniae IgM) iFlash

serodiagnosis of Mycoplasma pneumoniae infection, in relation to IgG and I-capture IgM methods. J Med Microbiol 1994; 40(4): 288-92.
10.Segev JS, Sedmak GV, Kurup VP. Isotype-specific antibody responses to acute Mycoplasma pneumoniae infection. Ann Allergy Asthma Immunol 1996; 77(1): 67-73.
11. Watkins-Riedel T, Stanek G, Daxboeck F. Comparison of SeroMP IgA with four other commercial assays for serodiagnosis of Mycoplasma pneumoniae pneumonia. Diagn Microbiol Infect Dis 2001; 40(1-2): 21-5.
12. Lieberman D, Lieberman D, Ben-Yaakov M, et al. Serological evidence of Mycoplasma pneumoniae infection in acute exacerbation of COPD. Diagn Microbiol Infect Dis 2002; 44(1): 1-6.
13. Busson L, Van den Wijngaert S, Dahma H, et al. Evaluation of 10 serological assays for diagnosing Mycoplasma pneumoniae infection. Diagn Microbiol Infect Dis. 2013;76(2):133-7.
14. Wu L, Ye M, Qin X, et al. Diagnostic value of quantitative MP-IgG for Mycoplasma pneumoniae pneumonia in adults. Clin Chim Acta. 2020;503:76-83.
15. Csángó PA, Pedersen JE, Hess RD. Comparison of four Mycoplasma pneumoniae IgM-, IgG- and IgA-specific enzyme immunoassays in blood donors and patients. Clin Microbiol Infect. 2004;10(12):1094-8.

Shenzhen YHLO Biotech Co., Ltd.,
Building 1, YHLO Biopark, Baolong 2nd Road, Baolong Subdistrict, Longgang District, Shenzhen, Guangdong, 518116, Китай
Тел.: +86-0755-26473359

Шанхай Интернешнл Холдинг Корп., ГмбХ (Европа). Эйфештрассе 80, 20537 Гамбург, Германия

Приложение А

Аббревиатура	Объяснение
REF	Каталожный номер (артикул)
CAL	Калибратор
R	Реагент
Σ	Содержит количество <n> тестов
SYSTEM	Анализаторы/приборы, на которых можно использовать реагенты
	Производитель
EC REP	Уполномоченный представитель в Европейском сообществе
	Импортер
CE 2797	Маркировка соответствия CE с идентификационным номером нотифицированного органа
	Осторожно
	Ознакомьтесь с инструкцией по применению
IVD	Для диагностики In vitro
LOT	Номер лота
CN	Страна-производитель, дата изготовления
UDI	Уникальный идентификатор устройства
	Срок годности
8℃ 2℃	Температурный лимит
	Биологический риск
GHS07	Изображения для предупреждения
	Этой стороной вверх

Приложение Б

- Опасный компонент: 0,1% ProClin 300 (реакционная масса из: 5-хлор-2-метил-4-изотиазолин-3-она [EC № 247-500-7] и 2-метил-2H-изотиазол-3-она [EC № 220-239-6] (3:1))
- Сигнальное слово: Предупреждение
- Заявления об опасности:
  H317: Может вызвать аллергическую реакцию кожи.
  H412: Вредно для водных организмов с долгосрочными последствиями.
- Предупреждающие заявления:
- P261: Избегайте вдыхания пыли/паров/газа/тумана/паров/спрея.
- P273: Не допускать попадания в окружающую среду.
- P280: Надевайте защитные перчатки.
- P333+P313: При появлении раздражения кожи или сыпи: обратитесь к врачу.
- P321: Немедленно обратитесь за помощью к врачу.
- P501: Утилизируйте содержимое/контейнер в соответствии с местными/региональными/национальными/международными правилами.

Версия: 04, 2024-01-12

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Антитела класса IgM к возбудителю респираторного хламидиоза (Chlamydia pneumoniae IgM) iFlash

REF	C88014M-S	C88014M	C88014M-L
Σ	1×50 тестов/уп.	2×50 тестов/уп.	2×150 тестов/уп
Системы:	iFlash 3000-C; iFlash 1800-A; iFlash 1200-A; iFlash 9000-A		
IVD	Для диагностики in vitro		

CE 2797

Название
Антитела класса IgM к возбудителю респираторного хламидиоза (Chlamydia pneumoniae IgM) iFlash

Уникальный идентификатор устройства
GMN: 692591270100GN

Предполагаемое использование
iFlash-Chlamydia pn. IgM - это хемилюминесцентный иммуноферментный анализ с парамагнитными частицами (CLIA) для качественного определения IgM антител к Chlamydia Pneumoniae (chlamydia pn.) в сыворотке и плазме крови человека, собранных у лиц с подозрением на хламидийную пневмонию, с использованием автоматизированного хемилюминесцентного иммуноферментного анализатора. iFlash-Chlamydia pn. IgM может использоваться специалистами лабораторий для диагностики хламидийной пневмонии в комплексе с другими клиническими методами.

Описание и объяснение
Пневмония - это инфекция паренхимы легких, вызываемая различными патогенами, такими как бактерии, вирусы, грибки и паразиты. К одному из видов бактерий относятся хламидии. Chlamydia pneumoniae (C. pneumoniae) относится к роду Chlamydia. Два других вида хламидий, инфицирующих человека, - C. psittaci и C. trachomatis.[1,2] Первые изоляты C. pneumoniae были получены из культур конъюнктивы детей во время исследований вакцины против трахомы в 1960-х годах.[3] Chlamydia pneumoniae - облигатная внутриклеточная бактерия, вызывающая инфекции верхних и нижних дыхательных путей.[4] C. pneumoniae и C. psittaci вызывают инфекции дыхательных путей у взрослых, а Chlamydia trachomatis - пневмонию в основном у детей. Человек - единственный известный резервуар C. pneumoniae. Большинство инфекций дыхательных путей (около 70 %), вызванных C. pneumoniae, протекают бессимптомно или только с легкими симптомами, но меньшинство (30 %) из них вызывают более тяжелые респираторные заболевания, такие как воспаление легких (ВПЛ) с нетипичными симптомами, бронхит и инфекции верхних дыхательных путей (ИВЛ). [2] Повышение титра C. pneumoniae IgM у пациента с CAP диагностирует острую инфекцию, в то время как повышение титра IgG (в четыре раза) указывает на предшествующую инфекцию.[2] Антитела во фракции IgM могут не появляться в течение трех недель после начала симптомов. Антитела во фракции IgG могут не достигать диагностических титров в течение шести-восьми недель. При повторном заражении часто отсутствуют антитела фиксации комплемента (CF) и реакция на антитела IgM. С другой стороны, ответ IgG-антител может появиться в течение одной-двух недель и часто поднимается до высокого титра. Не у всех инфицированных людей наблюдаются такие характерные реакции. Как и во всех биологических тестах, существуют индивидуальные вариации. Кроме того, при реинфекционном заболевании, когда антитела IgG уже присутствуют, может наблюдаться низкий подъем титра антител IgM с повышением или без повышения титра антител IgG[5].

Принцип анализа
iFlash-Chlamydia pn. IgM - непрямой иммуноферментный анализ с использованием прямого хемилюминометрического метода.

- 1-я инкубация: Предварительно разбавленный образец инкубируется с парамагнитными микрочастицами Chlamydia pn., покрытыми естественным антигеном. Хламидия pn. IgM антитела в образце связываются с частицами Chlamydia pn., покрытыми природным антигеном, и образуют комплекс антиген-антитело.
- Промывка: Под действием магнитного поля магнитные частицы адсорбируются на стенке реакционной трубки, а несвязанные материалы смываются промывочным буфером.
- 2-я инкубация: Конъюгат антител IgM к хламидиям мыши, меченный акридиновым эфиром. Конъюгат антител IgM добавляется и образует новый комплекс.
- Повторите предыдущий этап промывки.
- Запуск и измерение сигнала: В реакционную смесь добавляются пре-триггерный и триггерный раствор. Результирующая хемилюминесцентная реакция измеряется в относительных световых единицах (RLUs - OEO).
- Существует прямая зависимость между количеством антител Chlamydia pn. IgM антител в образце и количеством RLU, определяемым оптической системой iFlash.
- Результаты определяются автоматически путем сравнения относительных единиц освещенности (OEO), полученных образцом, с OEO значения отсечки, полученного ранее путем калибровки.

Реагенты

Компонент	1×50 тестов/уп.	2×50 тестов/уп.	2×150 тестов/уп	Содержимое
R1	1 упаковка, 3,5 мл на упаковку	2 упаковки, 3,5 мл на упаковку	2 упаковки, 8,5 мл на упаковку	Chlamydia pn. natural парамагнитная микрочастица, покрытая антигеном (клетка HL, 0,15 мг/мл), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта
R2	1 упаковка, 6,5 мл в упаковке	2 упаковки по 6,5 мл в упаковке	2 упаковки по 15,3 мл в упаковке	Меченый акридиновым эфиром мышиный античеловеческий Chlamydia pn. Конъюгат антител IgM (мышь, 0,006 мкг/мл), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта
R3	1 упаковка, 6,5 мл в упаковке	2 упаковки по 6,5 мл в упаковке	2 упаковки по 15,3 мл в упаковке	Разбавитель для образцов (для предварительного разведения), буфер PBS, 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.
CAL1	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	Калибратор 1, буфер PBS со стабилизатором белка (BSA), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.
CAL2	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	Калибратор 2, Chlamydia pn. IgM (клетки млекопитающих в буфере PBS со стабилизатором белка (BSA), 0,05%), ProClin 300 в качестве консерванта.

Необходимые (но не поставляемые в комплекте материалы)

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Антитела класса IgM к возбудителю респираторного хламидиоза (Chlamydia pneumoniae IgM) iFlash

REF	C89999/C89959/C89949, Пре-триггерный раствор (1x): раствор перекиси водорода.
REF	C89998/C89958/C89948, Триггерный раствор (1x): раствор гидроксида натрия.
REF	C89997, Промывочный буфер (1x): фосфатно-буферный солевой раствор.
REF	C80001, Промывочный буфер (10x): фосфатно-буферный солевой раствор.
REF	C6100, Реакционный сосуд.
REF	ZCC023, Chlamydia pn. IgM Контроль..

Система

Реагенты 1×50 тестов/уп. и 2×50 тестов/уп. применяются для хемилюминесцентного иммуноанализатора: iFlash 3000-C, iFlash 1200-A, iFlash 1800-A и iFlash 9000 CLIA-анализатора: iFlash 9000-A.

2×150 тестов/уп. применяется к CLIA-анализатору iFlash 9000: iFlash 9000-A.

Предупреждения и меры предосторожности

- Ни один из известных методов испытаний не может дать полной гарантии того, что продукты, полученные из биологических источников (человеческих/животных/микробных), не передадут инфекцию. Поэтому все биологические материалы следует рассматривать как потенциально инфекционные.
- Соблюдайте обычные меры предосторожности, необходимые для работы со всеми лабораторными реагентами.
- Утилизация всех отходов должна осуществляться в соответствии с местными правилами.
- Надевайте перчатки при работе с образцами и реагентами.
- Очистите и продезинфицируйте все пролитые образцы или реагенты используя подходящее дезинфицирующее средство.
- Триггерный раствор содержит гидроксид натрия (NaOH), следует избегать попадания в глаза.
- Все сотрудники лаборатории, использующие данный продукт, должны быть соответствующим образом обучены методам автоматизированного иммуноферментного анализа и использовать соответствующие лабораторные и индивидуальные средства защиты при работе с данным набором, а также использовать данный продукт в соответствии с маркировкой. Весь лабораторный персонал, использующий этот набор, должен быть также обучен и ознакомлен с интерпретацией результатов анализа.
- Для получения дополнительной информации о предупреждениях и мерах предосторожности, см. приложение Б.
- О любом серьезном инциденте, произошедшем с устройством необходимо сообщить производителю и компетентному органу государства-члена ЕС, в котором находится пользователь и/или пациент.
- Паспорт безопасности относится к паспорту безопасности (SDS). Пожалуйста, обращайтесь к местным торговым представителям или на сайт marketing@szyhlo.com. По запросу SDS будет предоставлен по электронной почте.

Работа с реагентами

- Реагенты не должны использоваться после указанного срока годности.
- Избегайте образования пузырьков при работе со всеми реагентами.
- Реагенты и калибраторы в упаковке готовы к использованию.
- Сразу после калибровки закройте флаконы с калибраторами и храните при температуре 2-8°C.
- Не смешивайте реагенты внутри набора реагентов или между наборами реагентов.
- Перед загрузкой набора реагентов iFlash в систему повторно взвесьте микрочастицы, слегка перевернув пакет с реагентом. Визуально проверьте флакон, чтобы убедиться в том, что микрочастицы ресуспендированы. Если микрочастицы все еще прилипают к флакону, продолжайте переворачивать флакон до тех пор, пока микрочастицы не будут полностью ресуспендированы. Если микрочастицы не ресуспендируются, не используйте их.
- Дополнительную информацию о мерах предосторожности при обращении с реагентами во время работы системы см. в инструкции по эксплуатации системы iFlash.

Хранение и стабильность

Хранение

- Хранить при температуре 2-8°C в вертикальном положении.
- Набор следует использовать сразу после извлечения из хранилища при температуре 2-8°C.
- Следует избегать замораживания реагента.

Стабильность

- Невскрытые упаковки сохраняют стабильность при температуре 2-8°C: до указанного срока годности.
- Вскрытые упаковки сохраняют стабильность при температуре 2-8°C: 28 дней.
- Упаковки, находящиеся на борту: 28 дней.

Взятие и подготовка образцов

- Рекомендуемые образцы - сыворотка и плазма (гепарин лития, гепарин натрия и K2-EDTA).
- Перед центрифугированием убедитесь, что в образцах сыворотки крови полностью сформировался сгусток. Для пациентов, проходящих лечение гепарином (антикоагулянтом), время образования сгустка в образцах сыворотки должно быть увеличено.
- Центрифугируйте образцы.
- Образцы могут храниться при комнатной температуре (20-25°C) в течение 8 часов.
- Образцы могут храниться при температуре 2-8°C в течение 14 дней.
- Образцы могут храниться при температуре -20°C в течение 90 дней.
- Замороженные образцы необходимо тщательно перемешать после оттаивания.
- Образцы рекомендуется замораживать не более чем 3 раз(а).
- Центрифугируйте образцы с липидным слоем на верхней части и переносите только очищенный образец без липемического материала.
- При наличии сгустков фибрина и клеточного материала или после замораживания-размораживания образцы перед испытанием следует центрифугировать.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Антитела класса IgM к возбудителю респираторного хламидиоза (Chlamydia pneumoniae IgM) iFlash

- Перед анализом убедитесь, что остатки фибрина и клеточного вещества удалены.
- Используйте с осторожностью при работе с образцами пациентов во избежание перекрестного загрязнения.
- Не используйте термически инактивированные образцы.
- Перед измерением убедитесь, что образцы пациента, калибраторы и контроль находятся при температуре окружающей среды (20-25°C).
- Другие типы пробирок для сбора образцов пока не исследовались этим методом.
- Тип пробирки для сбора образцов должен оставаться неизменным на протяжении всего процесса оценки мониторинга пациента или оценки серийных образцов.
- Характеристики тестирования образцов жидкости человеческого тела (кроме сыворотки/плазмы) или аутопсии пока не уточнены. Прибор не способен проверять различные типы образцов, поэтому оператор должен использовать соответствующие типы образцов для тестирования.

Процедура анализа

- Подробную информацию о подготовке системы см. в инструкции по эксплуатации системы или в интерактивной справочной системе.
- Параметры конкретного теста, сохраненные в штрихкоде на упаковке с реагентом, считываются автоматически. Если штрих-код не удается считать, введите порядковые номера вручную.
- Загрузите реагент. Микрочастицы должны быть полностью суспендированы перед загрузкой реагента.
- Перед тестированием прибор автоматически ресуспендирует микрочастицы, чтобы они хорошо перемешались.
- При необходимости выполните калибровку.
- Поместите калибраторы CAL1, CAL2 в стойку для калибраторов в зоне образца. Держите калибраторы открытыми только во время калибровки.
- Сделайте калибровку, а затем сделайте пробный тест с помощью программного обеспечения iFlash.
- Загрузите образцы (для каждого определения необходимо 5 мкл образца в дополнение к емкости для образца и мертвому объему системы).
- Нажмите кнопку RUN, система iFlash автоматически выполнит все функции и подсчитает результаты.

Калибровка

- Прослеживаемость: Данный метод был стандартизирован с помощью внутреннего стандарта YHLO для Chlamydia pn. IgM.
- Каждый набор реагентов iFlash снабжен этикеткой с QR-кодом, содержащей информацию о калибровке конкретной партии реагентов.
- Для выполнения калибровки iFlash-Chlamydia pn. IgM выполните тест CAL1 и CAL2 в двух экземплярах, получите RLU порогового значения.
- После того как калибровка принята и сохранена, все последующие образцы можно тестировать без дополнительной калибровки:
  - Через 28 дней при использовании той же партии реагентов.
  - Используется набор реагентов с новым номером партии.
  - Органы управления находятся вне зоны действия.
  - Требуется в соответствии с действующими нормами.

Контроль качества

Для контроля качества рекомендуется использовать EVER-BLUE Chlamydia pn. IgM. Кроме того, можно использовать другие коммерчески доступные материалы для контроля качества, содержащие не менее двух уровней аналитов, которые были проверены лабораторией.

Контроли для разных уровней должны проводиться индивидуально не реже одного раза в 24 часа, когда тест используется, один раз для каждого набора реагентов и после каждой калибровки или в соответствии с местными правилами, инструкциями или требованиями аккредитации и требованиями контроля качества лаборатории пользователя. Следуйте инструкциям по обращению и хранению материалов для контроля качества. Каждая лаборатория должна установить свои собственные целевые значения и допустимые диапазоны для обеспечения надлежащей работы. Результаты контроля качества, выходящие за пределы допустимых диапазонов, могут указывать на недействительность результатов теста, в этом случае можно предпринять следующие действия:

- Убедитесь, что срок годности материалов не истек.
- Убедитесь, что было проведено необходимое техническое обслуживание.
- Убедитесь, что анализ был проведен в соответствии с инструкцией по применению.
- Повторно проведите анализ со свежими образцами контроля качества.

При необходимости обратитесь за помощью к местному поставщику услуг технической поддержки или дистрибьютору.

Результат

Расчет

Анализатор автоматически вычисляет пороговое значение на основе измерения CAL1 и CAL2. Результат образца выдается либо как реактивный, либо как нереактивный, а также в виде индекса порогового значения.
Результаты представлены в COI.
Интерпретация результатов
Пороговое значение: 1,0 COI
Нереактивный: <0,9 COI;
Неопределенный: 0,9-1,1 COI;
Реактивный: ≥ 1,1 COI.
У лиц с отрицательными результатами анализов острая инфекция отсутствует.
Образцы с неопределенными результатами указывают на возможное воздействие Chlamydia pn. и должны быть повторно протестированы. В случае, если результат все еще неопределенный, второй образец должен быть собран в течение соответствующего периода времени (например, 2 недели).
Реактивный результат указывает на острую инфекцию. Такие лица потенциально подвержены риску передачи инфекции Chlamydia pn.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Антитела класса IgM к возбудителю респираторного хламидиоза (Chlamydia pneumoniae IgM) iFlash

Ограничения

- Анализ iFlash-Chlamydia pn. IgM ограничен определением Chlamydia pn. IgM в сыворотке или плазме человека (литий-гепарин, натрий-гепарин и K2-ЭДТА). Он не был проверен для использования в плазме с другими типами антикоагулянтов.
- Если результаты не согласуются с клиническими данными, предлагается провести дополнительное тестирование для подтверждения результата.
- В диагностических целях результаты следует интерпретировать в свете общей клинической картины пациента, включая симптомы, результаты клинического анамнеза.
- На анализ не влияют (разница менее 10%) иктеричность (билирубин≤30 мг/дл), гемолиз (гемоглобин≤1500 мг/дл), липемия (триглицериды≤1500 мг/дл) и общий белок в сыворотке крови (≤10 г/дл)
- Вмешательства со стороны ревматоидного фактора не наблюдалось до концентрации 2000 МЕ/мл.
- Вмешательства со стороны HAMA не наблюдалось вплоть до концентрации 500 нг/мл.
- Вмешательства со стороны ANA не наблюдалось вплоть до концентрации 500 произвольных единиц /мл.
- Вмешательства со стороны AMA не наблюдалось вплоть до концентрации 500 произвольных единиц /мл.
- Никакого влияния общего IgG не наблюдалось вплоть до концентрации 7 г/дл.
- Никакого влияния общего IgM не наблюдалось вплоть до концентрации 0,4 г/дл.

Функциональные характеристики

Ниже приведены репрезентативные эксплуатационные характеристики, результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться.

Прецизионность

Прецизионность iFlash определялись в соответствии с требованиями EP05-A3 CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): тест в течение 20 дней, в 3 местах, 2 прогона в день, 3 повтора в каждом прогоне. Результаты исследования представлены ниже:

Образец	Среднее значение (COI)	Повторяемость		Воспроизводимость	
		Стандартное отклонение (COI)	коэффициента вариации %	Стандартное отклонение (COI)	коэффициента вариации %
1	0.24	0.011	4.58%	0.019	7.92%
2	1.36	0.052	3.82%	0.089	6.54%
3	11.03	0.306	2.77%	0.553	5.01%
KK1	0.43	0.020	4.65%	0.032	7.44%
KK2	2.79	0.112	4.01%	0.188	6.74%

Аналитическая специфичность

Аналитическая специфичность анализа iFlash-Chlamydia pn. IgM оценивалась с использованием Chlamydia pn. IgG, Mycoplasma pn. IgM, EB VCA IgM, EB EA IgM, CMV IgM, HSV 1+2 IgM, RV IgM, антител к ядру HBV IgM, HAV IgM, Toxo IgM и Anti-TP.

Вариант	Количество испытанных образцов	Количество образцов, не давших реакции с iFlash-Chlamydia pn. IgM
Chlamydia pn. IgG	7	7
Mycoplasma pn. IgM	7	7
EB VCA IgM	6	6
EB EA IgM	6	6
CMV IgM	11	11
HSV 1+2 IgM	4	4
RV IgM	10	10
HBV core antibody IgM	7	7
HAV IgM	4	4
Toxo IgM	8	8
Anti-TP	8	8
Всего	78	78

Клинические показатели

Было проведено сравнение анализа iFlash-Chlamydia pn. IgM с коммерчески доступным анализом Chlamydia pn. IgM с использованием клинических образцов.

Частота положительных совпадений составила 92.45% (95%CI: 85.81%-96.13%).
Частота отрицательных совпадений составляет 96.53% (95%CI: 94.44%-97.85%).
Общая частота совпадений составляет 95.77% (95%CI: 93.78%-97.14%).

Краткая информация о безопасности и производительности

Краткая информация о безопасности и производительности доступна на сайте https://ec.europa.eu/tools/eudamed.

Использованная литература

1. Darville T. Chlamydia. Pediatr Rev. 1998;19(3):85-91. 2. Gautam J, Krawiec C. Chlamydia Pneumonia. 2021. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls
Publishing; 2022 Jan.
3. Burillo A, Bouza E. Chlamydophila pneumoniae. Infect
Dis Clin North Am. 2010;24(1):61-71.
4. Hagemann JB, Simnacher U, Marschall MT, et al. Analysis of humoral immune responses to recombinant Chlamydia pneumoniae antigens. Int J Infect Dis. 2020;91:232-39.
5. Grayston JT, Wang SP, Kuo CC, et al. Current knowledge on Chlamydia pneumoniae, strain TWAR, an important cause of pneumonia and other acute respiratory diseases. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1989;8(3):191-202.

Shenzhen YHLO Biotech Co., Ltd.,
Building 1, YHLO Biopark, Baolong 2nd Road, Baolong Subdistrict, Longgang District, Shenzhen, Guangdong, 518116, Китай
Тел.: +86-0755-26473359

Шанхай Интернешнл Холдинг Корп., ГмбХ (Европа). Эйфештрассе 80, 20537 Гамбург, Германия

Приложение А

Аббревиатура	Объяснение
REF	Каталожный номер (артикул)
CAL	Калибратор
R	Реагент

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Антитела класса IgM к возбудителю респираторного хламидиоза (Chlamydia pneumoniae IgM) iFlash

Σ	Содержит количество <n> тестов
SYSTEM	Анализаторы/приборы, на которых можно использовать реагенты
	Производитель
EC REP	Уполномоченный представитель в Европейском сообществе
	Импортер
CE 2797	Маркировка соответствия CE с идентификационным номером нотифицированного органа
	Осторожно
	Ознакомьтесь с инструкцией по применению
IVD	Для диагностики In vitro
LOT	Номер лота
CN	Страна-производитель, дата изготовления
UDI	Уникальный идентификатор устройства
	Срок годности
8℃ 2℃	Температурный лимит
	Биологический риск
GHS07	Изображения для предупреждения
	Этой стороной вверх

Приложение Б

- Опасный компонент: 0,05% ProClin 300 (реакционная масса из: 5-хлор-2-метил-4-изотиазолин-3-она [ЕС № 247-500-7] и 2-метил-2Н-изотиазол-3-она [ЕС № 220-239-6] (3:1))
- Сигнальное слово: Предупреждение
- Заявления об опасности:
  H317: Может вызвать аллергическую реакцию кожи.
- Предупреждающие заявления:
- P261: Избегайте вдыхания пыли/паров/газа/тумана/паров/спрея.
- P280: Надевайте защитные перчатки.
- P333+P313: При появлении раздражения кожи или сыпи: обратитесь к врачу.
- P362+P364: Снимите загрязненную одежду и постирайте ее перед повторным использованием.
- P321: Немедленно обратитесь за помощью к врачу.
- P501: Утилизируйте содержимое/контейнер в соответствии с местными/региональными/национальными/международными правилами.

Версия: 04, 2024-01-12

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Антитела класса IgM к ВПГ-1 (HSV-1 IgM) iFlash

REF	C88041M-S	C88041M	C88041M-L
Σ	1×50 тестов/уп.	2×50 тестов/уп.	2×150 тестов/уп
Системы:	iFlash 3000-C; iFlash 1800-A; iFlash 1200-A; iFlash 9000-A		
IVD	Для диагностики in vitro		

CE 2797

Название
Антитела класса IgM к ВПГ-1 (HSV-1 IgM) iFlash

Уникальный идентификатор устройства
GMN: 692591270062H7

Предполагаемое использование
Анализ iFlash-HSV-1 IgM - это хемилюминесцентный иммуноферментный анализ с парамагнитными частицами (CLIA) для качественного определения антител IgM к вирусу простого герпеса-1 (HSV-1) в сыворотке и плазме крови человека, собранных у лиц с подозрением на инфекцию HSV-1 и женщин на ранних стадиях беременности с использованием автоматизированного хемилюминесцентного иммуноферментного анализатора. iFlash-HSV-I IgM предназначен для использования специалистами лабораторий в качестве вспомогательного средства при диагностике и оценке инфекции HSV-1 наряду с другими клиническими методами.

Описание и объяснение
Вирус простого герпеса (ВПГ) – это оболочечный вирус с двухцепочечной ДНК, морфологически сходный с другими представителями семейства Herpetoviridae, содержащий [1] ВПГ типа 1 (ВПГ-1) и ВПГ типа 2 (ВПГ-2). HSV-1 в основном передается при орально-оральном контакте, вызывая инфекцию. Однако HSV-1 может передаваться и при орально-генитальном контакте, вызывая инфекцию в области гениталий или вокруг них (генитальный герпес). HSV-2 передается почти исключительно при генитально-генитальном контакте во время секса, вызывая инфекцию в области гениталий или анального отверстия [2] (генитальный герпес).
Для адекватного контроля за распространением HSV важно эффективное серологическое тестирование, поскольку наличие в сыворотке крови специфических IgG и IgM антител свидетельствует о наличии HSV-1, HSV-2 или коинфекции HSV-1 и HSV-2.[3,4] Через 2-4 недели после заражения уровень IgM антител к HSV повышается до четырехкратного превышения нормы.[5] Наличие в крови IgM антител к HSV-1 является показателем активной инфекции герпеса 1 типа. Специфические антитела IgG обычно появляются через две-три недели после первичного инфицирования, но их титр может снизиться через несколько месяцев. Обнаружение IgG позволяет оценить иммунный статус пациента и является серологическим доказательством предшествующего контакта с HSV. Это может помочь в диагностике недавней инфекции HSV в парных сыворотках по наличию сероконверсии антител к HSV-1 или HSV-2[6,7].

Принцип анализа
Анализ iFlash-HSV-1 IgM - это непрямой иммуноферментный анализ с использованием прямого хемилюминометрического метода.

- 1-я инкубация: Предварительно разбавленный образец инкубируется с парамагнитными микрочастицами, покрытыми антигеном HSV-1. HSV-1 IgM в образце связывается с частицами, покрытыми антигеном HSV-1, и образует комплекс антиген-антитело.
- Промывка: Под действием магнитного поля магнитные частицы адсорбируются на стенке реакционной трубки, а несвязанные материалы смываются промывочным буфером.
- 2-я инкубация: Добавляется конъюгат козьего античеловеческого IgM, меченный акридинием, и образуется новый комплекс.
- Повторите предыдущий этап промывки.
- Запуск и измерение сигнала: В реакционную смесь добавляются пре-триггерный и триггерный раствор. Результирующая хемилюминесцентная реакция измеряется в относительных световых единицах (RLUs - OEO).
- Существует прямая зависимость между количеством HSV-1 IgM в образце и количеством RLU, определяемым оптической системой iFlash.
- Результаты определяются автоматически путем сравнения относительных единиц света (RLU), создаваемых образцом, с RLU значения отсечки, полученного ранее путем калибровки.

Реагенты

Компонент	1×50 тестов/уп.	2×50 тестов/уп.	2×150 тестов/уп	Содержимое
R1	1 упаковка, 3,5 мл на упаковку	2 упаковки, 3,5 мл на упаковку	2 упаковки, 8,5 мл на упаковку	Парамагнитные микрочастицы, покрытые антигеном HSV-1 (Saccharomyces, 0,1 мг/мл), 0,1% ProClin 300 в качестве консерванта.
R2	1 упаковка, 6,5 мл в упаковке	2 упаковки по 6,5 мл в упаковке	2 упаковки по 15,3 мл в упаковке	Конъюгат козьего антитела против человеческого IgM с эфиром акридиния и лаурилсульфатом натрия (козий, 0,04 мкг/мл), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.
R3	1 упаковка, 6,5 мл в упаковке	2 упаковки по 6,5 мл в упаковке	2 упаковки по 15,3 мл в упаковке	Средство для обработки образцов: буфер PBS с козьими античеловеческими IgG, 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.
CAL1	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	Калибратор 1, HSV-1 IgM-отрицательная человеческая плазма в буфере MES с белковым стабилизатором (BSA), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.
CAL2	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	Калибратор 2, IgM HSV-1 (CHO) в буфере MES с белковым стабилизатором (BSA), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.

Необходимые (но не поставляемые в комплекте материалы)

REF	C89999/C89959/C89949, Пре-триггерный раствор (1x): раствор перекиси водорода.
REF	C89998/C89958/C89948, Триггерный раствор (1x): раствор гидроксида натрия.
REF	C89997, Промывочный буфер (1x): фосфатно-буферный солевой раствор.
REF	C80001, Промывочный буфер (10x): фосфатно-буферный солевой раствор.
REF	C6100, Реакционный сосуд.
REF	ZCC040, HSV-1 IgM Контроль.
REF	CC838, HSV-1 IgM Контроль.

Система

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Антитела класса IgM к ВПГ-1 (HSV-1 IgM) iFlash

Реагенты 1×50 тестов/уп. и 2×50 тестов/уп. применяются для хемилюминесцентного иммуноанализатора: iFlash 3000-C, iFlash 1200-A, iFlash 1800-A и iFlash 9000 CLIA-анализатора: iFlash 9000-A.
2×150 тестов/уп. применяется к CLIA-анализатору iFlash 9000: iFlash 9000-A.

Предупреждения и меры предосторожности

- Ни один из известных методов испытаний не может дать полной гарантии того, что продукты, полученные из биологических источников (человеческих/животных/микробных), не передадут инфекцию. Поэтому все биологические материалы следует рассматривать как потенциально инфекционные.
- Соблюдайте обычные меры предосторожности, необходимые для работы со всеми лабораторными реагентами.
- Утилизация всех отходов должна осуществляться в соответствии с местными правилами.
- Надевайте перчатки при работе с образцами и реагентами.
- Очистите и продезинфицируйте все пролитые образцы или реагенты используя подходящее дезинфицирующее средство.
- Триггерный раствор содержит гидроксид натрия (NaOH), следует избегать попадания в глаза.
- Все сотрудники лаборатории, использующие данный продукт, должны быть соответствующим образом обучены методам автоматизированного иммуноферментного анализа и использовать соответствующие лабораторные и индивидуальные средства защиты при работе с данным набором, а также использовать данный продукт в соответствии с маркировкой. Весь лабораторный персонал, использующий этот набор, должен быть также обучен и ознакомлен с интерпретацией результатов анализа.
- Для получения дополнительной информации о предупреждениях и мерах предосторожности, см. приложение Б.
- О любом серьезном инциденте, произошедшем с устройством необходимо сообщить производителю и компетентному органу государства-члена ЕС, в котором находится пользователь и/или пациент.
- Паспорт безопасности относится к паспорту безопасности (SDS). Пожалуйста, обращайтесь к местным торговым представителям или на сайт marketing@szyhlo.com. По запросу SDS будет предоставлен по электронной почте.

Работа с реагентами

- Реагенты не должны использоваться после указанного срока годности.
- Избегайте образования пузырьков при работе со всеми реагентами.
- Реагенты и калибраторы в упаковке готовы к использованию.
- Сразу после калибровки закройте флаконы с калибраторами и храните при температуре 2-8°C.
- Не смешивайте реагенты внутри набора реагентов или между наборами реагентов.
- Перед загрузкой набора реагентов iFlash в систему повторно взвесьте микрочастицы, слегка перевернув пакет с реагентом. Визуально проверьте флакон, чтобы убедиться в том, что микрочастицы ресуспендированы. Если микрочастицы все еще прилипают к флакону, продолжайте переворачивать флакон до тех пор, пока микрочастицы не будут полностью ресуспендированы. Если микрочастицы не ресуспендируются, не используйте их.
- Дополнительную информацию о мерах предосторожности при обращении с реагентами во время работы системы см. в инструкции по эксплуатации системы iFlash.

Хранение и стабильность
Хранение

- Хранить при температуре 2-8°C в вертикальном положении.
- Набор следует использовать сразу после извлечения из хранилища при температуре 2-8°C.
- Следует избегать замораживания реагента.

Стабильность

- Невскрытые упаковки сохраняют стабильность при температуре 2-8°C: до указанного срока годности.
- Вскрытые упаковки сохраняют стабильность при температуре 2-8°C: 28 дней.
- Упаковки, находящиеся на борту: 28 дней.

Взятие и подготовка образцов

- Рекомендованными образцами являются сыворотка или плазма (литий-гепарин, натрий-гепарин и K2-ЭДТА).
- Перед центрифугированием убедитесь, что в образцах сыворотки крови полностью сформировался сгусток. Для пациентов, проходящих лечение гепарином (антикоагулянтом), время образования сгустка в образцах сыворотки должно быть увеличено.
- Центрифугируйте образцы.
- Образцы можно хранить при комнатной температуре (20–25 °C) в течение 8 часов.
- Образцы можно хранить при температуре 2–8 °C в течение 5 дней.
- Образцы можно хранить при температуре -20°C в течение 90 дней.
- Замороженные образцы необходимо тщательно перемешать после оттаивания.
- Образцы рекомендуется замораживать не более чем 3 раз(а).
- Центрифугируйте образцы с липидным слоем на верхней части и переносите только очищенный образец без липемического материала.
- При наличии сгустков фибрина и клеточного материала или после замораживания-размораживания образцы перед испытанием следует центрифугировать.
- Перед анализом убедитесь, что остатки фибрина и клеточного вещества удалены.
- Используйте с осторожностью при работе с образцами пациентов во избежание перекрестного загрязнения.
- Не используйте термически инактивированные образцы.
- Перед измерением убедитесь, что образцы пациента, калибраторы и контроль находятся при температуре окружающей среды (20-25°C).
- Другие типы пробирок для сбора образцов пока не исследовались этим методом.
- Тип пробирки для сбора образцов должен оставаться неизменным на протяжении всего процесса оценки мониторинга пациента или оценки серийных образцов.
- Характеристики тестирования образцов жидкости человеческого тела (кроме сыворотки/плазмы) или аутопсии пока не уточнены. Прибор не способен проверять

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

различные типы образцов, поэтому оператор должен использовать соответствующие типы образцов для тестирования.

Процедура анализа

- Подробную информацию о подготовке системы см. в инструкции по эксплуатации системы или в интерактивной справочной системе.
- Параметры конкретного теста, сохраненные в штрихкоде на упаковке с реагентом, считываются автоматически. Если штрих-код не удается считать, введите порядковые номера вручную.
- Загрузите реагент. Микрочастицы должны быть полностью суспендированы перед загрузкой реагента.
- Перед тестированием прибор автоматически ресуспендирует микрочастицы, чтобы они хорошо перемешались.
- При необходимости выполните калибровку.
- Поместите калибраторы CAL1, CAL2 в стойку для калибраторов в зоне образца. Держите калибраторы открытыми только во время калибровки.
- Сделайте калибровку, а затем сделайте пробный тест с помощью программного обеспечения iFlash.
- Загрузите образцы (для каждого определения необходимо 5 мкл образца в дополнение к емкости для образца и мертвому объему системы).
- Нажмите кнопку RUN, система iFlash автоматически выполнит все функции и подсчитает результаты.

Калибровка

- Каждый набор реагентов iFlash снабжен этикеткой с QR-кодом, содержащей информацию о калибровке конкретной партии реагентов.
- Для выполнения калибровки iFlash-выполните тест CAL1 и CAL2 в двух экземплярах, получите RLU порогового значения.
- После того как калибровка принята и сохранена, все последующие образцы можно тестировать без дополнительной калибровки:
  - Через 28 дней при использовании той же партии реагентов.
  - Используется набор реагентов с новым номером партии.
  - Органы управления находятся вне зоны действия.
  - Требуется в соответствии с действующими нормами.

Контроль качества

Для контроля качества рекомендуется использовать YHLO HSV-1 IgM Control, EVER-BLUE HSV-1 IgM Control. Кроме того, можно использовать другие коммерчески доступные материалы для контроля качества, содержащие не менее двух уровней аналитов, которые были проверены лабораторией.

Контроли для разных уровней должны проводиться индивидуально не реже одного раза в 24 часа, когда тест используется, один раз для каждого набора реагентов и после каждой калибровки или в соответствии с местными правилами, инструкциями или требованиями аккредитации и требованиями контроля качества лаборатории пользователя. Следуйте инструкциям по обращению и хранению материалов для контроля качества. Каждая лаборатория должна установить свои собственные целевые значения и допустимые диапазоны для обеспечения надлежащей работы. Результаты контроля качества, выходящие за пределы допустимых диапазонов, могут указывать на недействительность результатов теста, в этом случае можно предпринять следующие действия:

- Убедитесь, что срок годности материалов не истек.
- Убедитесь, что было проведено необходимое техническое обслуживание.
- Убедитесь, что анализ был проведен в соответствии с инструкцией по применению.
- Повторно проведите анализ со свежими образцами контроля качества.

При необходимости обратитесь за помощью к местному поставщику услуг технической поддержки или дистрибьютору.

Результат

Расчет

Анализатор автоматически вычисляет пороговое значение на основе измерения CAL1 и CAL2. Результат образца выдается либо как реактивный, либо как нереактивный, а также в виде индекса порогового значения.
Результаты представлены в COI.

Интерпретация результатов
Пороговое значение: 1.0 COI
Нереактивный: < 0.9 COI;
Неопределенный: 0,9 - 1,1 COI;
Реактивный: ≥ 1.1 COI.
Нереактивные результаты свидетельствуют об отсутствии острой инфекции.
Образцы с неоднозначными результатами должны быть повторно протестированы. Если результат повторного анализа все еще неоднозначен, следует отобрать второй образец в течение соответствующего периода времени (например, 2 недели).
Реактивный результат указывает на перенесенную или острую инфекцию. Такие люди потенциально подвержены риску передачи инфекции HSV-1.

Ограничения

- Набор iFlash-HSV-1 IgG предназначен только для определения HSV-1 IgG в человеческой сыворотке или плазме (гепарин лития, гепарин натрия и ЭДТА калия). Он не был валидирован для использования с другими типами плазмы с другими типами антикоагулянтов.
- Если результаты не согласуются с клиническими данными, предлагается провести дополнительное тестирование для подтверждения результата.
- В диагностических целях результаты следует интерпретировать в свете общей клинической картины пациента, включая симптомы, результаты клинического анамнеза.
- На анализ не влияют (разница менее 10%) иктеричность (билирубин≤30 мг/дл), гемолиз (гемоглобин≤1500 мг/дл), липемия (интралипид ≤1500 мг/дл), общий белок в сыворотке крови (≤10 г/дл).
- Вмешательства со стороны ревматоидного фактора не наблюдалось до концентрации 2000 МЕ/мл.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Антитела класса IgM к ВПГ-1 (HSV-1 IgM) iFlash

- Вмешательства со стороны HAMA не наблюдалось вплоть до концентрации 600 нг/мл.
- Вмешательства со стороны AMA не наблюдалось вплоть до концентрации 500 произвольных единиц /мл.

Функциональные характеристики
Ниже приведены репрезентативные эксплуатационные характеристики, результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться.

Прецизионность
Прецизионность iFlash определялись в соответствии с требованиями EP05-A3 CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): тест в течение 20 дней, в 3 местах, 2 прогона в день, 2 повтора в каждом прогоне. Результаты исследования представлены ниже:

Образец	Среднее значение (COI)	Повторяемость		Воспроизводимость	
		Стандартное отклонение (COI)	коэффициента вариации %	Стандартное отклонение (COI)	коэффициента вариации %
1	0,40	0.016	4.00%	0.031	7.75%
2	1.53	0.048	3.14%	0.081	5.29%
3	3.10	0.104	3.35%	0.169	5.45%
KK1	0.59	0.023	3.90%	0.034	5.76%
KK2	2.89	0.095	3.29%	0.140	4.84%

Аналитическая специфичность
Аналитическая специфичность анализа iFlash-HSV-1 IGM была оценена с использованием Toxo IgM, Rubella IgM, CMV IgM, EB VCA IgM, HSV-2 IgM, HBc IgM, HAV IgM, VZV IgM, Mycoplasma pn. IgM, HSV-1 IgG, антитела к ВИЧ-1/2 и Anti-TP.

Вариант	Количество испытанных образцов	Количество образцов, не давших реакции с iFlash-HSV-1 IgM
Toxo IgM	5	5
Rubella IgM	6	6
CMV IgM	11	11
EB VCA IgM	4	4
HSV-2 IgM	6	6
HBc IgM	6	6
HAV IgM	4	4
VZV IgM	6	6
Mycoplasma pn. IgM	7	7
HSV-1 IgG	8	8
антитела к ВИЧ-1/2	10	10
Anti-TP	9	9
Всего:	82	82

Клинические показатели
Было проведено сравнение анализа iFlash HSV-1 IgM с коммерчески доступным анализом HSV-1 IgM на клинических образцах.

Частота положительных совпадений составила 87.56% (95%CI: 82.40%-91.37%).
Частота отрицательных совпадений составляет 88.92% (95%CI: 85.49%-91.61%).
Общая частота совпадений составляет 88.46% (95%CI: 85.69%-90.75%).

Краткая информация о безопасности и производительности
Краткая информация о безопасности и производительности доступна на сайте https://ec.europa.eu/tools/eudamed.

Использованная литература

1. Brady RC, Bernstein DI. Treatment of herpes simplex virus infections. Antiviral Res. 2004;61(2):73-81.
2. Fatahzadeh M, Schwartz RA. Human herpes simplex virus infections: epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis, and management. J Am Acad Dermatol. 2007;57(5):737-63.
3. Morrow R, Friedrich D. Performance of a novel test for IgM and IgG antibodies in subjects with culture-documented genital herpes simplex virus-1 or -2 infection. Clin Microbiol Infect. 2006;12(5):463-9.
4. Reward EE, Muo SO, et al. Seroprevalence of herpes simplex virus types 1 and 2 in Nigeria: a systematic review and meta-analyses. Pathog Glob Health. 2019;113(5):229-37.
5. Tada DG, Khandelwal N. Serum HSV-1 and 2 IgM in Sexually Transmitted Diseases - More for Screening Less for Diagnosis: An Evaluation of Clinical Manifestation. J Glob Infect Dis. 2012;4(3):S1-4.
6. LeGoff J, Péré H, et al. Diagnosis of genital herpes simplex virus infection in the clinical laboratory. Virol J. 2014;11:83.
7. Patel R, Green J, et al. 2014 UK national guideline for the management of anogenital herpes. Int J STD AIDS. 2015;26(11):763-76.

Shenzhen YHLO Biotech Co., Ltd.,
Building 1, YHLO Biopark, Baolong 2nd Road, Baolong Subdistrict, Longgang District, Shenzhen, Guangdong, 518116, Китай
Тел.: +86-0755-26473359

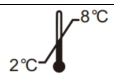
Шанхай Интернешнл Холдинг Корп., ГмбХ (Европа). Эйфештрассе 80, 20537 Гамбург, Германия

Приложение А

Аббревиатура	Объяснение
REF	Каталожный номер (артикул)
CAL	Калибратор
R	Реагент
Σ	Содержит количество <n> тестов
SYSTEM	Анализаторы/приборы, на которых можно использовать реагенты
	Производитель
EC REP	Уполномоченный представитель в Европейском сообществе
	Импортер
CE 2797	Маркировка соответствия CE с идентификационным номером нотифицированного органа
	Осторожно
	Ознакомьтесь с инструкцией по применению
IVD	Для диагностики In vitro
LOT	Номер лота
CN	Страна-производитель, дата изготовления
UDI	Уникальный идентификатор устройства
	Срок годности

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Антитела класса IgM к ВПГ-1 (HSV-1 IgM) iFlash

	Температурный лимит
	Биологический риск
	Изображения для предупреждения
	Этой стороной вверх

Приложение Б

- Опасный компонент: 0,1% ProClin 300 (реакционная масса из: 5-хлор-2-метил-4-изотиазолин-3-она [ЕС № 247-500-7] и 2-метил-2H-изотиазол-3-она [ЕС № 220-239-6] (3:1))
- Сигнальное слово: Предупреждение
- Заявления об опасности:
  H317: Может вызвать аллергическую реакцию кожи.
  H412: Вредно для водных организмов с долгосрочными последствиями.
- Предупреждающие заявления:
- P261: Избегайте вдыхания пыли/паров/газа/тумана/паров/спрея.
- P273: Не допускать попадания в окружающую среду.
- P280: Надевайте защитные перчатки.
- P333+P313: При появлении раздражения кожи или сыпи: обратитесь к врачу.
- P321: Немедленно обратитесь за помощью к врачу.
- P501: Утилизируйте содержимое/контейнер в соответствии с местными/региональными/национальными/международными правилами.

Версия: 05, 2024-01-12

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Антитела класса IgM к цитомегаловирусу (CMV IgM) iFlash

REF	C88033M-S	C88033M	C88033M-L
Σ	1×50 тестов/уп.	2×50 тестов/уп.	2×150 тестов/уп
Системы:	iFlash 3000-C; iFlash 1800-A; iFlash 1200-A; iFlash 9000-A		
IVD	Для диагностики in vitro		

CE 2797

Название
Антитела класса IgM к цитомегаловирусу (CMV IgM) iFlash

Уникальный идентификатор устройства
GMN: 692591270104GW

Предполагаемое использование
Анализ iFlash-CMV IgM - это хемилюминесцентный иммуноферментный анализ с парамагнитными частицами (CLIA) для качественного определения антител IgM к цитомегаловирусу (CMV) в сыворотке и плазме крови человека, собранных у лиц с подозрением на цитомегаловирусную инфекцию с помощью автоматического анализатора Chemiluminescence Immunoassay Analyzer. Анализ iFlash-CMV IgM предназначен для использования специалистами лабораторий в качестве вспомогательного средства при диагностике цитомегаловирусной инфекции наряду с другими клиническими методами.

Описание и объяснение
Цитомегаловирус (ЦМВ) - это ДНК-герпесвирус, который является обычным словесным вирусом. CMV передается при прямом или косвенном контакте человека с инфицированными биологическими жидкостями, включая сперму, цервикальный или вагинальный секрет, слюну, мочу и продукты крови.[1,2,3] У человека CMV-инфекция обычно протекает в легкой форме и бессимптомно. Однако у беременных женщин, новорожденных и людей с ослабленным иммунитетом CMV-инфекция может представлять значительный медицинский риск[4,5,6,7].
Для диагностики CMV-инфекции используется серологическое тестирование. Недавняя или предшествующая CMV-инфекция может быть диагностирована путем определения наличия анти-CMV IgM и IgG. Как правило, CMV-инфекция сначала вызывает выработку IgM, а затем ответ IgG.[8] Авидность IgG измеряет зрелость антител, которая очень низка в первые недели после первичной инфекции и постепенно увеличивается с течением времени. Первичную инфекцию можно определить по сероконверсии CMV-специфических IgG в парных сыворотках, собранных с разницей в 3-4 недели, или по положительному результату IgM в сочетании с низкой авидностью IgG.[9] Обнаружение IgM и IgG в сочетании с низкой авидностью IgG свидетельствует о первичной инфекции в течение последних 2-4 месяцев.[10] Высокая авидность IgG предполагает, что инфицирование CMV произошло более чем за пять месяцев до этого.[11,12]

Принцип анализа
Анализ iFlash-CMV IgM - это непрямой иммуноферментный анализ с использованием прямого хемилюминометрического метода.

- 1-я инкубация: Образец инкубируется с парамагнитными микрочастицами, покрытыми антигеном CMV. CMV IgM в образце связывается с частицами, покрытыми антигеном CMV, и образует комплекс антиген-антитело.
- Промывка: Под действием магнитного поля магнитные частицы адсорбируются на стенке реакционной трубки, а несвязанные материалы смываются промывочным буфером.
- 2-я инкубация: Добавляется конъюгат мышь-античеловеческий IgM, меченный акридинием, и образуется новый комплекс.
- Повторите предыдущий этап промывки.
- Запуск и измерение сигнала: В реакционную смесь добавляются пре-триггерный и триггерный раствор. Результирующая хемилюминесцентная реакция измеряется в относительных световых единицах (RLUs - OEO).
- Существует прямая зависимость между количеством CMV IgM в образце и количеством RLU, определяемым оптической системой iFlash.
- Результаты определяются автоматически путем сравнения относительных единиц освещенности (OEO), полученных образцом, с OEO значения отсечки, полученного ранее путем калибровки.

Реагенты

Компонент	1×50 тестов/уп.	2×50 тестов/уп.	2×150 тестов/уп	Содержимое
R1	1 упаковка, 3,5 мл на упаковку	2 упаковки, 3,5 мл на упаковку	2 упаковки, 8,5 мл на упаковку	CMV парамагнитные микрочастицы, покрытые антигеном (E.coli, 0,1 мг/мл), 0,08% ProClin 300 в качестве консерванта.
R2	1 упаковка, 6,5 мл в упаковке	2 упаковки по 6,5 мл в упаковке	2 упаковки по 15,3 мл в упаковке	Конъюгат мышиного античеловеческого IgM (мышь, 0,04 мкг/мл), меченный акридинием, 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.
R3	1 упаковка, 6,5 мл в упаковке	2 упаковки по 6,5 мл в упаковке	2 упаковки по 15,3 мл в упаковке	Разбавитель для образцов (для предварительного разведения), козий античеловеческий IgG в буфере PBS, 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.
CAL1	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	Калибратор 1, буфер TRIS с белковым стабилизатором (BSA), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.
CAL2	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	Калибратор 2, CMV IgM (человеческий) в буфере TRIS со стабилизатором белка (BSA), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта

Необходимые (но не поставляемые в комплекте материалы)

REF	C89999/C89959/C89949, Пре-триггерный раствор (1x): раствор перекиси водорода.
REF	C89998/C89958/C89948, Триггерный раствор (1x): раствор гидроксида натрия.
REF	C89997, Промывочный буфер (1x): фосфатно-буферный солевой раствор.
REF	C80001, Промывочный буфер (10x): фосфатно-буферный солевой раствор.
REF	C6100, Реакционный сосуд.
REF	ZCC047, CMV IgM Контроль.
REF	CC844, CMV IgM Контроль.

Система
Реагенты 1×50 тестов/уп. и 2×50 тестов/уп. применяются для хемилюминесцентного иммуноанализатора: iFlash 3000-C, iFlash 1200-A, iFlash 1800-A и iFlash 9000 CLIA-анализатора: iFlash 9000-A.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Антитела класса IgM к цитомегаловирусу (CMV IgM) iFlash

2×150 тестов/уп. применяется к CLIA-анализатору iFlash 9000: iFlash 9000-A.

Предупреждения и меры предосторожности

- Ни один из известных методов испытаний не может дать полной гарантии того, что продукты, полученные из биологических источников (человеческих/животных/микробных), не передадут инфекцию. Поэтому все биологические материалы следует рассматривать как потенциально инфекционные.
- Соблюдайте обычные меры предосторожности, необходимые для работы со всеми лабораторными реагентами.
- Утилизация всех отходов должна осуществляться в соответствии с местными правилами.
- Надевайте перчатки при работе с образцами и реагентами.
- Очистите и продезинфицируйте все пролитые образцы или реагенты используя подходящее дезинфицирующее средство.
- Триггерный раствор содержит гидроксид натрия (NaOH), следует избегать попадания в глаза.
- Все сотрудники лаборатории, использующие данный продукт, должны быть соответствующим образом обучены методам автоматизированного иммуноферментного анализа и использовать соответствующие лабораторные и индивидуальные средства защиты при работе с данным набором, а также использовать данный продукт в соответствии с маркировкой. Весь лабораторный персонал, использующий этот набор, должен быть также обучен и ознакомлен с интерпретацией результатов анализа.
- Для получения дополнительной информации о предупреждениях и мерах предосторожности, см. приложение Б.
- О любом серьезном инциденте, произошедшем с устройством необходимо сообщить производителю и компетентному органу государства-члена ЕС, в котором находится пользователь и/или пациент.
- Паспорт безопасности относится к паспорту безопасности (SDS). Пожалуйста, обращайтесь к местным торговым представителям или на сайт marketing@szyhlo.com. По запросу SDS будет предоставлен по электронной почте.

Работа с реагентами

- Реагенты не должны использоваться после указанного срока годности.
- Избегайте образования пузырьков при работе со всеми реагентами.
- Реагенты и калибраторы в упаковке готовы к использованию.
- Сразу после калибровки закройте флаконы с калибраторами и храните при температуре 2-8°C.
- Не смешивайте реагенты внутри набора реагентов или между наборами реагентов.
- Перед загрузкой набора реагентов iFlash в систему повторно взвесьте микрочастицы, слегка перевернув пакет с реагентом. Визуально проверьте флакон, чтобы убедиться в том, что микрочастицы ресуспендированы. Если микрочастицы все еще прилипают к флакону, продолжайте переворачивать флакон до тех пор, пока микрочастицы не будут полностью ресуспендированы. Если микрочастицы не ресуспендируются, не используйте их.
- Дополнительную информацию о мерах предосторожности при обращении с реагентами во время работы системы см. в инструкции по эксплуатации системы iFlash.

Хранение и стабильность

Хранение

- Хранить при температуре 2-8°C в вертикальном положении.
- Набор следует использовать сразу после извлечения из хранилища при температуре 2-8°C.
- Следует избегать замораживания реагента.

Стабильность

- Невскрытые упаковки сохраняют стабильность при температуре 2-8°C: до указанного срока годности.
- Вскрытые упаковки сохраняют стабильность при температуре 2-8°C: 28 дней.
- Упаковки, находящиеся на борту: 28 дней.

Взятие и подготовка образцов

- Рекомендуемые образцы - сыворотка и плазма (гепарин лития, гепарин натрия и K2-EDTA).
- Перед центрифугированием убедитесь, что в образцах сыворотки крови полностью сформировался сгусток. Для пациентов, проходящих лечение гепарином (антикоагулянтом), время образования сгустка в образцах сыворотки должно быть увеличено.
- Центрифугируйте образцы.
- Образцы могут храниться при комнатной температуре (20-25°C) в течение 8 часов.
- Образцы могут храниться при температуре 2-8°C в течение 14 дней.
- Образцы могут храниться при температуре -20°C в течение 90 дней.
- Замороженные образцы необходимо тщательно перемешать после оттаивания.
- Образцы рекомендуется замораживать не более чем 3 раз(а).
- Центрифугируйте образцы с липидным слоем на верхней части и переносите только очищенный образец без липемического материала.
- При наличии сгустков фибрина и клеточного материала или после замораживания-размораживания образцы перед испытанием следует центрифугировать.
- Перед анализом убедитесь, что остатки фибрина и клеточного вещества удалены.
- Используйте с осторожностью при работе с образцами пациентов во избежание перекрестного загрязнения.
- Не используйте термически инактивированные образцы.
- Перед измерением убедитесь, что образцы пациента, калибраторы и контроль находятся при температуре окружающей среды (20-25°C).
- Другие типы пробирок для сбора образцов пока не исследовались этим методом.
- Тип пробирки для сбора образцов должен оставаться неизменным на протяжении всего процесса оценки мониторинга пациента или оценки серийных образцов.
- Характеристики тестирования образцов жидкости человеческого тела (кроме сыворотки/плазмы) или аутопсии пока не уточнены. Прибор не способен проверять различные типы образцов, поэтому оператор должен использовать соответствующие типы образцов для тестирования.

Процедура анализа

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Антитела класса IgM к цитомегаловирусу (CMV IgM) iFlash

- Подробную информацию о подготовке системы см. в инструкции по эксплуатации системы или в интерактивной справочной системе.
- Параметры конкретного теста, сохраненные в штрихкоде на упаковке с реагентом, считываются автоматически. Если штрих-код не удается считать, введите порядковые номера вручную.
- Загрузите реагент. Микрочастицы должны быть полностью суспендированы перед загрузкой реагента.
- Перед тестированием прибор автоматически ресуспендирует микрочастицы, чтобы они хорошо перемешались.
- При необходимости выполните калибровку.
- Поместите калибраторы CAL1, CAL2 в стойку для калибраторов в зоне образца. Держите калибраторы открытыми только во время калибровки.
- Сделайте калибровку, а затем сделайте пробный тест с помощью программного обеспечения iFlash.
- Загрузите образцы (для каждого определения необходимо 10 мкл образца в дополнение к емкости для образца и мертвому объему системы).
- Нажмите кнопку RUN, система iFlash автоматически выполнит все функции и подсчитает результаты.

Калибровка

- Каждый набор реагентов iFlash снабжен этикеткой с QR-кодом, содержащей информацию о калибровке конкретной партии реагентов.
- Для выполнения калибровки iFlash выполните тест CAL1 и CAL2 в двух экземплярах, получите RLU порогового значения.
- После того как калибровка принята и сохранена, все последующие образцы можно тестировать без дополнительной калибровки:
    - Через 28 дней при использовании той же партии реагентов.
    - Используется набор реагентов с новым номером партии.
    - Органы управления находятся вне зоны действия.
    - Требуется в соответствии с действующими нормами.

Контроль качества

Для контроля качества рекомендуется использовать YHLO CMV IgM Control, EVER-BLUE CMV IgM Control. Кроме того, можно использовать другие коммерчески доступные материалы для контроля качества, содержащие не менее двух уровней аналитов, которые были проверены лабораторией.

Контроли для разных уровней должны проводиться индивидуально не реже одного раза в 24 часа, когда тест используется, один раз для каждого набора реагентов и после каждой калибровки или в соответствии с местными правилами, инструкциями или требованиями аккредитации и требованиями контроля качества лаборатории пользователя. Следуйте инструкциям по обращению и хранению материалов для контроля качества. Каждая лаборатория должна установить свои собственные целевые значения и допустимые диапазоны для обеспечения надлежащей работы.

Результаты контроля качества, выходящие за пределы допустимых диапазонов, могут указывать на недействительность результатов теста, в этом случае можно предпринять следующие действия:

- Убедитесь, что срок годности материалов не истек.
- Убедитесь, что было проведено необходимое техническое обслуживание.
- Убедитесь, что анализ был проведен в соответствии с инструкцией по применению.
- Повторно проведите анализ со свежими образцами контроля качества.

При необходимости обратитесь за помощью к местному поставщику услуг технической поддержки или дистрибьютору.

Результат

Расчет

Анализатор автоматически вычисляет пороговое значение на основе измерения CAL1 и CAL2. Результат образца выдается либо как реактивный, либо как нереактивный.
Результаты приведены в AU/мл.

Результаты представлены в COI.
Интерпретация результатов
Пороговое значение: 20 AU/mL
Нереактивный: <18 AU/mL;
Неопределенный18 - 22 AU/mL;
Реактивный: ≥22 AU/mL.
Лица с нереактивными результатами указывают на отсутствие острой инфекции.
Образцы с неоднозначным результатом должны быть повторно протестированы. Если результат все еще неопределенный, необходимо провести повторный анализ в течение соответствующего периода времени (например, 2 недели).
Реактивный результат указывает на перенесенную или острую инфекцию. Такие люди потенциально подвержены риску передачи CMV-инфекции.

Ограничения

- Набор iFlash-CMV IgM предназначен только для определения CMV IgM в человеческой сыворотке или плазме (литий-гепарин, гепарин натрия и K2-EDTA). Он не был валидирован для использования в плазме с другими типами антикоагулянтов.
- Если результаты не согласуются с клиническими данными, предлагается провести дополнительное тестирование для подтверждения результата.
- В диагностических целях результаты следует интерпретировать в свете общей клинической картины пациента, включая симптомы, результаты клинического анамнеза.
- На анализ не влияют (разница менее 10%) иктеричность (билирубин≤30 мг/дл), гемолиз (гемоглобин≤1500 мг/дл), липемия (триглицериды≤1500 мг/дл) и общий белок в сыворотке крови (≤10 г/дл)
- Вмешательства со стороны ревматоидного фактора не наблюдалось до концентрации 2000 МЕ/мл.
- Вмешательства со стороны HAMA не наблюдалось вплоть до концентрации 500 нг/мл.
- Вмешательства со стороны ANA не наблюдалось вплоть до концентрации 500 произвольных единиц /мл.
- Вмешательства со стороны AMA не наблюдалось вплоть до концентрации 500 произвольных единиц /мл.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Антитела класса IgM к цитомегаловирусу (CMV IgM) iFlash

- Никакого влияния общего IgG не наблюдалось вплоть до концентрации 7 г/дл.
- Никакого влияния общего IgM не наблюдалось вплоть до концентрации 0,4 г/дл.

Функциональные характеристики
Ниже приведены репрезентативные эксплуатационные характеристики, результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться.

Прецизионность
Прецизионность iFlash определялись в соответствии с требованиями EP05-A3 CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): тест в течение 20 дней, в 3 местах, 2 прогона в день, 3 повтора в каждом прогоне. Результаты исследования представлены ниже:

Образец	Среднее значение (AU/mL)	Повторяемость		Воспроизводимость	
		Стандартное отклонение (AU/mL)	коэффициента вариации %	Стандартное отклонение (AU/mL)	коэффициента вариации %
1	10.61	0.594	5.60%	0.985	9.28%
2	23.07	1.131	4.90%	1.780	7.72%
3	156.27	6.784	4.34%	10.042	6.43%
KK1	9.10	0.538	5.91%	0.801	8.80%
KK2	55.83	2.436	4.36%	4.063	7.28%

Аналитическая специфичность
Аналитическая специфичность анализа iFlash-CMV IgM оценивалась на примере крови пациентов с системной красной волчанкой, CMV IgG, Toxo IgM, Rubella IgM, HSV-1 IgM, HSV-2 IgM, HBV IgM, HAV IgM, Mycoplasma pneumoniae IgM, EB VCA IgM, EB EA IgM, VZV IgM, Influenza A virus IgM и Influenza B virus IgM.

Вариант	Количество испытанных образцов	Количество образцов, не давших реакции с iFlash-CMV IgM
Кровь пациента с системной красной волчанкой	12	12
Антитела класса IgG к цитомегаловирусу	13	13
Антитела класса IgM к токсоплазме	11	11
Антитела класса IgM к вирусу краснухи	10	10
Антитела класса IgM, к вирусу герпеса простого 1 тип	12	12
Антитела класса IgM, IgG к вирусу герпеса простого 2 тип	11	11
Вирус гепатита B (HBV) IGM	13	13
Anti-HAV-IgG (антитела класса IgG к вирусу гепатита A)	10	10
Mycoplasma pneumoniae IgM	11	11
Антитела к капсидному антигену EBV VCA IgM	13	13
EB EA IgM	12	12
Антитела класса IgM к вирусу Varicella-Zoster	11	11
Influenza A virus IgM	13	13
Influenza B virus IgM	10	10
Всего	162	162

Были протестированы следующие препараты, влияния на результаты анализа не обнаружено.

препарат	Концентрация
Ганцикловир	800 мг/л
Валганцикловир	900 мг/л

Клинические показатели
Было проведено сравнение анализа iFlash-CMV IgM с коммерчески доступным анализом CMV IgM с использованием клинических образцов.

Частота положительных совпадений составила 97.16% (95%CI: 93.94%-98.69%).
Частота отрицательных совпадений составляет 99.76% (95%CI: 98.63%-99.96%).
Общая частота совпадений составляет 98.87% (95%CI: 97.69%-99.45%).

Краткая информация о безопасности и производительности
Краткая информация о безопасности и производительности доступна на сайте https://ec.europa.eu/tools/eudamed.

Использованная литература

1. Bowden RA. Cytomegalovirus infections in transplant patients: methods of prevention of primary cytomegalovirus. Transplant Proc. 199123(3 Suppl 3):136-138, discussion 138.
2. Lang DJ, Kummer JF. Cytomegalovirus in semen: observations in selected populations. J Infect Dis. 1975;132(4):472-473.
3. Reynolds DW, Stagno S, Hosty TS, et al. Maternal cytomegalovirus excretion and perinatal infection. N Engl J Med. 1973;289(1):1-5.
4. Munro SC, Hall B, Whybin LR, Leader L, et al. Diagnosis of and screening for cytomegalovirus infection in pregnant women. J Clin Microbiol. 2005;43(9):4713-4718.
5. Cannon MJ, Davis KF. Washing our hands of the congenital cytomegalovirus disease epidemic. BMC Public Health. 2005;20;5:70.
6. Pass R, Griffiths C, August A. Antibody Response to Cytomegalovirus after Renal Transplantation: Comparison of Patients with Primary and Recurrent Infections. J Infect Dis. 1983;147(1):40-46.
7. Hecker M, Qui D, Marquardt K, et al. Continuous cytomegalovirus seroconversion in a large group of healthy blood donors. Vox Sang. 2004;86(1):41-44.
8. Verma S, Weiskopf D, Gupta A, et al. Cytomegalovirus-specific CD4 T cells are cytolytic and mediate vaccine protection. J Virol. 2015;90(2):650-658.
9. Mace M, Sissoeff L, Rudent A, Grangeot-Keros L. A serological testing algorithm for the diagnosis of primary CMV infection in pregnant women. Prenat Diagn. 2004;24(11):861-863.
10. Lazzarotto T, Guerra B, Lanari M, et al. New advances in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. J Clin Virol. 2008;41(3):192-197.
11. Prince HE, Lape-Nixon M. Role of cytomegalovirus (CMV) IgG avidity testing in diagnosing primary CMV infection during pregnancy. Clin Vaccine Immunol. 2014;21(10):1377-1384.
12. Davis NL, King CC, Kourtis AP. Cytomegalovirus infection in pregnancy. Birth Defects Res. 2017;109(5):336-346.

Shenzhen YHLO Biotech Co., Ltd.,
Building 1, YHLO Biopark, Baolong 2nd Road, Baolong Subdistrict, Longgang District, Shenzhen, Guangdong, 518116, Китай
Тел.: +86-0755-26473359

Шанхай Интернешнл Холдинг Корп., ГмбХ (Европа). Эйфештрассе 80, 20537 Гамбург, Германия

Приложение А

Аббревиатура	Объяснение
REF	Каталожный номер (артикул)
CAL	Калибратор

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Антитела класса IgM к цитомегаловирусу (CMV IgM) iFlash

R	Реагент
Σ	Содержит количество <n> тестов
SYSTEM	Анализаторы/приборы, на которых можно использовать реагенты
	Производитель
EC REP	Уполномоченный представитель в Европейском сообществе
	Импортер
CE 2797	Маркировка соответствия CE с идентификационным номером нотифицированного органа
	Осторожно
	Ознакомьтесь с инструкцией по применению
IVD	Для диагностики In vitro
LOT	Номер лота
CN	Страна-производитель, дата изготовления
UDI	Уникальный идентификатор устройства
	Срок годности
8℃ 2℃	Температурный лимит
	Биологический риск
GHS07	Изображения для предупреждения
	Этой стороной вверх

Приложение Б

- Опасный компонент: 0,08% ProClin 300 (реакционная масса из: 5-хлор-2-метил-4-изотиазолин-3-она [EC № 247-500-7] и 2-метил-2H-изотиазол-3-она [EC № 220-239-6] (3:1))
- Сигнальное слово: Предупреждение
- Заявления об опасности:
  H317: Может вызвать аллергическую реакцию кожи.
- Предупреждающие заявления:
- P261: Избегайте вдыхания пыли/паров/газа/тумана/паров/спрея.
- P280: Надевайте защитные перчатки.
- P333+P313: При появлении раздражения кожи или сыпи: обратитесь к врачу.
- P362+P364: Снимите загрязненную одежду и постирайте ее перед повторным использованием.
- P321: Немедленно обратитесь за помощью к врачу.
- P501: Утилизируйте содержимое/контейнер в соответствии с местными/региональными/национальными/международными правилами.

Версия: 04, 2024-01-12

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Креатинкиназа MB (CK-MB) iFlash

REF	C89242-S	C89242	C89242-L
Σ	1×50 тестов/уп.	2×50 тестов/уп.	2×150 тестов/уп.
Системы:	iFlash 3000-C; iFlash 1800-A; iFlash 1200-A; iFlash 9000-A		
IVD	Для диагностики in vitro		

CE 2797

Название
Креатинкиназа MB (CK-MB) iFlash

Уникальный идентификатор устройства
GMN: 692591270042GZ

Предполагаемое использование
Анализ iFlash-CK-MB - это хемилюминесцентный иммуноферментный анализ с парамагнитными частицами (CLIA) для количественного определения изофермента MB креатинкиназы (CK-MB) в сыворотке и плазме крови человека, взятых у лиц с подозрением на инфаркт миокарда (ИМ) с помощью автоматизированного хемилюминесцентного иммуноферментного анализатора. Анализатор iFlash-CK-MB предназначен для использования медицинскими работниками в лаборатории или обученным персоналом в лаборатории в качестве вспомогательного средства для диагностики и мониторинга инфаркта миокарда (ИМ) наряду с другими клиническими методами.

Описание и объяснение
В клетках «цитозольные» ферменты CK состоят из двух субъединиц, которые могут быть либо B (мозговой тип), либо M (мышечный тип).[1] Таким образом, существует три различных изофермента: CK-MM, CK-BB и CK-MB. Функциональная структура двух последних митохондриальных изоформ CK представляет собой октамер, состоящий из четырех димеров каждая.[2] В миокарде (сердечной мышце) CK-MM экспрессируется на 70%, а CK-MB - на 25-30%.[3] CK-BB экспрессируется преимущественно в мозге и гладких мышцах, включая сосуды и ткани матки.[4] CK-MB - это кардиомаркер, используемый для диагностики острого инфаркта миокарда. Он измеряет уровень CK-MB в крови, связанной комбинации двух вариантов (изоферментов CKM и CKB) фермента фосфокреатинкиназы.[5] Некоторые заболевания также приводят к повышению уровня CK-MB в крови, например, поражение скелетных мышц, дерматомиозит, мышечная дистрофия Дюшенна, синдром РАЭ, распад полосатой мышцы, передозировка наркотиков, делириум тременс или хронический алкоголизм. [1,6-8] В начале 1970-х годов Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определила сочетание общей креатинкиназы (CK) и CK-миокардиальной полосы (CK-MB) в качестве лабораторных биомаркеров инфаркта миокарда. В 1999 году из-за более высокой чувствительности и специфичности были введены сердечные тропонины (cTn).[9] Сердечные тропонины (cTn) являются предпочтительными биомаркерами для определения инфаркта миокарда, и если анализ на сердечный тропонин (cTn) недоступен, лучшей альтернативой является CK-MB, измеренный с помощью массового анализа.[10]

Принцип анализа
Анализ CK-MB представляет собой сэндвич-иммуноанализ с использованием прямой хемилюминометрической техники.

- Инкубация: CK-MB в образце реагирует с парамагнитными микрочастицами, покрытыми анти-CK-MB, и меченым акридинием-эфиром конъюгатом анти-CK-MB, образуя сэндвич-комплекс.
- Промывка: Под действием магнитного поля магнитные частицы адсорбируются на стенке реакционной трубки, а несвязанные материалы смываются промывочным буфером.
- Запуск и измерение сигнала: В реакционную смесь добавляются пре-триггерный и триггерный раствор. Результирующая хемилюминесцентная реакция измеряется в относительных световых единицах (RLUs - OEO).
- Существует прямая зависимость между количеством CK-MB в образце и количеством RLU, определяемым оптической системой iFlash.
- Результаты определяются по калибровочной кривой, которая строится с помощью трехточечной калибровки и эталонной кривой, полученной из QR-кода реагента.

Реагенты

Компонент	1×50 тестов/уп.	2×50 тестов/уп.	2×150 тестов/уп.	Содержимое
R1	1 упаковка, 3,5 мл на упаковку	2 упаковки, 3,5 мл на упаковку	2 упаковки, 9,1 мл на упаковку	Моноклональные антитела CK-MB, покрытые парамагнитными микрочастицами (мышь, 0,27 мг/мл); 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.
R2	1 упаковка, 4,0 мл в упаковке	2 упаковки по 4,0 мл в упаковке	2 упаковки по 8,8 мл в упаковке	Меченый акридинием моноклональный анти-CK-MB конъюгат (мышь, 0,27 мг/мл); 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.
CAL1	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл на флакон	Калибратор 1, буфер TRIS со стабилизатором белка, 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта, лиофилизированный порошок.
CAL2	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл на флакон	Калибратор 2, CK-MB (экспрессированный Pichia pastoris) в буфере TRIS со стабилизатором белка, 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта, лиофилизированный порошок.
CAL3	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл на флакон	Калибратор 3, CK-MB (экспрессированный Pichia pastoris) в буфере TRIS со стабилизатором белка, 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта, лиофилизированный порошок.

Необходимые (но не поставляемые в комплекте материалы)

REF	C89999/C89959/C89949, Пре-триггерный раствор (1x): раствор перекиси водорода.
REF	C89998/C89958/C89948, Триггерный раствор (1x): раствор гидроксида натрия.
REF	C89997, Промывочный буфер (1x): фосфатно-буферный солевой раствор.
REF	C80001, Промывочный буфер (10x): фосфатно-буферный солевой раствор.
REF	C6100, Реакционный сосуд.
REF	ZCC057, Immunoassay Multi Контроль.
REF	CC817, Immunoassay Multi Контроль.

Система
Реагенты 1×50 тестов/комплект и 2×50 тестов/комплект применяются для хемилюминесцентного иммуноанализатора: iFlash 3000-C, iFlash 1200-A, iFlash 1800-A и iFlash 9000 CLIA-анализатора: iFlash 9000-A.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Креатинкиназа MB (CK-MB) iFlash

2×150 тестов/набор реагентов применяется к CLIA-анализатору iFlash 9000: iFlash 9000-A.

Предупреждения и меры предосторожности

- Ни один из известных методов испытаний не может дать полной гарантии того, что продукты, полученные из биологических источников (человеческих/животных/микробных), не передадут инфекцию. Поэтому все биологические материалы следует рассматривать как потенциально инфекционные.
- Соблюдайте обычные меры предосторожности, необходимые для работы со всеми лабораторными реагентами.
- Утилизация всех отходов должна осуществляться в соответствии с местными правилами.
- Надевайте перчатки при работе с образцами и реагентами.
- Очистите и продезинфицируйте все пролитые образцы или реагенты используя подходящее дезинфицирующее средство.
- Триггерный раствор содержит гидроксид натрия (NaOH), следует избегать попадания в глаза.
- Все сотрудники лаборатории, использующие данный продукт, должны быть соответствующим образом обучены методам автоматизированного иммуноферментного анализа и использовать соответствующие лабораторные и индивидуальные средства защиты при работе с данным набором, а также использовать данный продукт в соответствии с маркировкой. Весь лабораторный персонал, использующий этот набор, должен быть также обучен и ознакомлен с интерпретацией результатов анализа.
- Для получения дополнительной информации о предупреждениях и мерах предосторожности, см. приложение Б.
- О любом серьезном инциденте, произошедшем с устройством необходимо сообщить производителю и компетентному органу государства-члена ЕС, в котором находится пользователь и/или пациент.
- Паспорт безопасности относится к паспорту безопасности (SDS). Пожалуйста, обращайтесь к местным торговым представителям или на сайт marketing@szyhlo.com. По запросу SDS будет предоставлен по электронной почте.

Работа с реагентами

- Реагенты не должны использоваться после указанного срока годности.
- Избегайте образования пузырьков при работе со всеми реагентами.
- Реагенты в упаковке готовы к использованию.
- Осторожно растворите содержимое каждого флакона калибратора, добавив ровно 1,0 мл дистиллированной или деионизированной воды. Оставьте на 15 минут в закрытом состоянии для восстановления. Тщательно перемешайте и не допускайте образования пузырьков.
- Калибраторы должны быть измерены в течение 30 минут после растворения, в противном случае они должны храниться в замороженном виде.
- Не смешивайте реагенты внутри набора реагентов или между наборами реагентов.
- Перед загрузкой набора реагентов iFlash в систему повторно взвесьте микрочастицы, слегка перевернув пакет с реагентом. Визуально проверьте флакон, чтобы убедиться в том, что микрочастицы ресуспендированы. Если микрочастицы все еще прилипают к флакону, продолжайте переворачивать флакон до тех пор, пока микрочастицы не будут полностью ресуспендированы. Если микрочастицы не ресуспендируются, не используйте их.
- Дополнительную информацию о мерах предосторожности при обращении с реагентами во время работы системы см. в инструкции по эксплуатации системы iFlash.

Хранение и стабильность

Хранение

- Хранить при температуре 2-8°C в вертикальном положении.
- Набор следует использовать сразу после извлечения из хранилища при температуре 2-8°C.
- Реагент не следует замораживать.
- Компонент R2 следует защищать от источника света.

Стабильность

- Невскрытые упаковки сохраняют стабильность при температуре 2-8°C: до указанного срока годности.
- Вскрытые упаковки сохраняют стабильность при температуре 2-8°C: 54 дня.
- Упаковки, находящиеся на борту: 54 дня.

Взятие и подготовка образцов

- Рекомендуется использовать сыворотку или плазму в образцах гепарина лития, гепарина натрия, калия ЭДТА.
- Критерии соответствия типа выборки: 95%-ный доверительный интервал смещения имеет пересечение с -7,5%~7,5%. Наклон уравнения регрессии должен составлять от 0,9 до 1,1, а коэффициент корреляции должен быть больше 0,95.
- Перед центрифугированием убедитесь, что в образцах сыворотки крови полностью сформировался сгусток. Для пациентов, проходящих лечение гепарином (антикоагулянтом), время образования сгустка в образцах сыворотки должно быть увеличено.
- Центрифугируйте образцы.
- Сыворотка и плазма в гепарине лития или в гепарине натрия могут храниться в течение 3 часов при температуре 20-25°C; плазма в ЭДТА калия может храниться в течение 21 часа при температуре 20-25°C.
- Сыворотка может храниться в течение 8 дней при температуре 2-8°C; плазма в гепарине лития, гепарине натрия или калия ЭДТА - в течение 10 дней при температуре 2-8°C.
- Сыворотка и плазма в гепарине лития или в гепарине натрия могут храниться 81 день при -20°C; плазма в ЭДТА калия может храниться 54 дня при -20°C.
- Замороженные образцы необходимо тщательно перемешать после оттаивания.
- Образцы рекомендуется замораживать не более чем 2 раз(а).
- Центрифугируйте образцы с липидным слоем на верхней части и переносите только очищенный образец без липемического материала.
- При наличии сгустков фибрина и клеточного материала или после замораживания-размораживания образцы перед испытанием следует центрифугировать.
- Перед анализом убедитесь, что остатки фибрина и клеточного вещества удалены.
- Используйте с осторожностью при работе с образцами пациентов во избежание перекрестного загрязнения.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Креатинкиназа MB (CK-MB) iFlash

- Не используйте термически инактивированные образцы.
- Перед измерением убедитесь, что образцы пациента, калибраторы и контроль находятся при температуре окружающей среды (20-25°C).
- Другие типы пробирок для сбора образцов пока не исследовались этим методом.
- Тип пробирки для сбора образцов должен оставаться неизменным на протяжении всего процесса оценки мониторинга пациента или оценки серийных образцов.
- Характеристики тестирования образцов жидкости человеческого тела (кроме сыворотки/плазмы) или аутопсии пока не уточнены. Прибор не способен проверять различные типы образцов, поэтому оператор должен использовать соответствующие типы образцов для тестирования.

Процедура анализа

- Подробную информацию о подготовке системы см. в инструкции по эксплуатации системы или в интерактивной справочной системе.
- Параметры конкретного теста, сохраненные в штрихкоде на упаковке с реагентом, считываются автоматически. Если штрих-код не удается считать, введите порядковые номера вручную.
- Загрузите реагент. Микрочастицы должны быть полностью суспендированы перед загрузкой реагента.
- Перед тестированием прибор автоматически ресуспендирует микрочастицы, чтобы они хорошо перемешались.
- При необходимости выполните калибровку.
- Поместите калибраторы CAL1, CAL2, CAL3 в стойку для калибраторов в зоне образца. Держите калибраторы открытыми только во время калибровки.
- Сделайте калибровку, а затем сделайте пробный тест с помощью программного обеспечения iFlash.
- Загрузите образцы (для каждого определения необходимо 50 мкл образца в дополнение к емкости для образца и мертвому объему системы).
- Нажмите кнопку RUN, система iFlash автоматически выполнит все функции и подсчитает результаты.

Калибровка

- Прослеживаемость: Этот метод был стандартизирован с помощью внутреннего стандарта YHLO для CK-MB.
- Каждый набор реагентов iFlash снабжен этикеткой с QR-кодом, содержащей информацию о калибровке конкретной партии реагентов.
- Для выполнения калибровки iFlash-выполните тест CAL1 и CAL, CAL3 в двух экземплярах, получите RLU порогового значения.
- После того как калибровка принята и сохранена, все последующие образцы можно тестировать без дополнительной калибровки:
  - Через 56 дней при использовании той же партии реагентов.
  - Используется набор реагентов с новым номером партии.
  - Органы управления находятся вне зоны действия.
  - Требуется в соответствии с действующими нормами.

Диапазон измерения

0,3-280 нг/мл.

Значения ниже нижнего предела диапазона измерений сообщаются как <0.3 нг/мл. Значения выше верхнего предела диапазона измерений сообщаются как >280 нг/мл.

Контроль качества

Для контроля качества рекомендуются YHLO Immunoassay Multi Контроль and EVER-BLUE Immunoassay Multi Контроль.

Кроме того, можно использовать другие коммерчески доступные материалы контроля качества с не менее чем двумя уровнями аналита, проверенными лабораторией.

Контроли для разных уровней должны проводиться индивидуально не реже одного раза в 24 часа, когда тест используется, один раз для каждого набора реагентов и после каждой калибровки или в соответствии с местными правилами, инструкциями или требованиями аккредитации и требованиями контроля качества лаборатории пользователя. Следуйте инструкциям по обращению и хранению материалов для контроля качества. Каждая лаборатория должна установить свои собственные целевые значения и допустимые диапазоны для обеспечения надлежащей работы. Результаты контроля качества, выходящие за пределы допустимых диапазонов, могут указывать на недействительность результатов теста, в этом случае можно предпринять следующие действия:

- Убедитесь, что срок годности материалов не истек.
- Убедитесь, что было проведено необходимое техническое обслуживание.
- Убедитесь, что анализ был проведен в соответствии с инструкцией по применению.
- Повторно проведите анализ со свежими образцами контроля качества.

При необходимости обратитесь за помощью к местному поставщику услуг технической поддержки или дистрибьютору.

Результат

Расчет

Система iFlash использует 4-параметрический метод подгонки логистической кривой для построения калибровочной кривой и автоматического расчета концентрации аналита в каждом образце.

Результаты приведены в нг/мл.

Ожидаемые значения

Исследование с помощью анализа iFlash-CK-MB образцов от 276 внешне здоровых мужчин (146) и женщин (130) различных возрастных групп дало следующие результаты:

Мужчины < 5,6 нг/мл (95-й процентиль)

Женщины < 3,10 нг/мл (95-й процентиль)

Рекомендуется, чтобы каждая лаборатория установила свое собственное значение отсечения для конкретной группы населения.

Ограничения

- Набор iFlash-CK-MB предназначен только для определения CK-MB в сыворотке или плазме крови человека (гепарин лития, гепарин натрия и ЭДТА калия). Он не был проверен для использования на плазме с другими типами антикоагулянтов.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Креатинкиназа MB (CK-MB) iFlash

- Если результаты не согласуются с клиническими данными, предлагается провести дополнительное тестирование для подтверждения результата.
- В диагностических целях результаты следует интерпретировать в свете общей клинической картины пациента, включая симптомы, результаты клинического анамнеза.
- Результаты альтернативных анализов (например, EIA или RIA) могут быть не эквивалентны и не могут использоваться как взаимозаменяемые.
- Образцы, содержащие видимый уровень CK-MB до 20000 нг/мл, не проявляли эффекта крючка в анализе iFlash-CK-MB.
- На анализ не влияют (разница менее 10%) иктеричность (билирубин≤40 мг/дл), гемолиз (гемоглобин≤1000 мг/дл), липемия (триглицериды ≤3000 мг/дл), общий белок в сыворотке крови (≤20 г/дл), биотин (50 нг/мл).
- Вмешательства со стороны ревматоидного фактора не наблюдалось до концентрации 1000 МЕ/мл.
- Вмешательства со стороны CK-MM и CK-BB не наблюдалось вплоть до концентрации 1000 нг/мл.
- Вмешательства со стороны HAMA не наблюдалось вплоть до концентрации 600 нг/мл.

Функциональные характеристики
Ниже приведены репрезентативные эксплуатационные характеристики, результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться.

Прецизионность
Прецизионность iFlash-CK-MB определялась с использованием реагентов, образцов и контролей CK-MB. Анализу подверглись четыре образца сыворотки, состоящие из образцов с низкой, средней и высокой концентрацией CK-MB, и два качественных материала.
Повторяемость и внутрилабораторная точность были определены в соответствии с требованиями EP5-A3 Института клинических и лабораторных стандартов CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute), который проводит испытания в течение 20 дней с дублированием в каждом прогоне и двумя прогонами в день. Результаты исследования приведены ниже:

Образец	Среднее значение (нг/мл)	Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность	
		Стандартное отклонение (нг/мл)	коэффициента вариации %	Стандартное отклонение (нг/мл)	коэффициента вариации %
1	2.83	0.05	1.71%	0.09	3.11%
2	5.42	0.11	2.06%	0.19	3.42%
3	52.40	1.09	2.08%	1.72	3.28%
4	185.00	3.95	2.13%	6.56	3.54%
KK1	4.63	0.09	2.04%	0.14	3.02%
KK2	14.20	0.16	1.12%	0.28	1.97%

Воспроизводимость была подтверждена в соответствии с EP5-A3 CLSI, в рамках которого проводилось тестирование в течение 5 дней на трех площадках и 5 реплик в день на каждой площадке, а также рассчитывался процентный коэффициент вариации (%CV). Результаты исследования приведены ниже:

Образец	Среднее значение (нг/мл	Воспроизводимость	
		Стандартное отклонение (нг/мл)	коэффициента вариации %
1	3.29	0.14	4.32%
2	44.80	2.36	5.27%
3	93.70	4.45	4.75%
KK1	5.62	0.22	3.97%
KK2	17.20	0.71	4.16%

Аналитическая чувствительность
Предел обнаружения фона, предел обнаружения и предел количественного определения были определены в соответствии с требованиями CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP17-A2.
Предел обнаружения фона = 0,06 нг/мл
Предел обнаружения = 0,17 нг/мл
Предел количественного определения = 0,88 нг/мл

Клинические показатели
Было проведено сравнение анализа iFlash-CK-MB (y) с коммерчески доступным анализом CK-MB (x) на клинических образцах, кривая подогнана с помощью линейной регрессии (Регрессия Пассинга-Баблока).
y = 1.130x-0.0568
T=0.996

Межпартийная вариация
Межпартийная вариация 3 партий реагентов должна составлять не более 10%.

Обзор безопасности и производительности
Сводка по безопасности и эффективности доступна по адресу https://ec.europa.eu/tools/eudamed

Использованная литература

1. Baird MF, Graham SM, Baker JS, et al. Creatine-kinase- and exercise-related muscle damage implications for muscle performance and recovery. J Nutr Metab. 2012;2012:960363.
2. Schlattner U, Tokarska-Schlattner M, Wallimann T. Mitochondrial creatine kinase in human health and disease. Biochim Biophys Acta. 2006;1762(2):164-80.
3. Bernstein L. Creatine kinase. PathologyOutlines.com website.https://www.pathologyoutlines.com/topic/chemistrycardiacCK.html. Accessed, 2020.
4. Parsanathan R, Jain SK. Novel Invasive and Noninvasive Cardiac-Specific Biomarkers in Obesity and Cardiovascular Diseases. Metab Syndr Relat Disord. 2020;18(1):10-30.
5. Rashid, S., Malik, A., Khurshid, R., et al. The Diagnostic Value of Biochemical Cardiac Markers in Acute Myocardial Infarction. Myocardial Infarction.
6. Al-Khalili Szigyarto, C., & Spitali, P. (2018). Biomarkers of Duchenne muscular dystrophy: current findings. Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease, Volume 8, 1-13.
7. Nogueira, A. A., Strunz, C. M., Takada, J. et al. Biochemical markers of muscle damage and high serum concentration of creatine kinase in patients on statin therapy. Biomarkers in Medicine.
8. Yazici, A. B., Yazici, E., & Erol, A. (2017). Delirium and High Creatine Kinase and Myoglobin Levels Related to Synthetic Cannabinoid Withdrawal. Case Reports in Medicine, 2017, 1-6.
9. Mythili S, Malathi N. Diagnostic markers of acute myocardial infarction. Biomed Rep. 2015;3(6):743-8.
10. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al, White HD; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). Glob Heart. 2018;13(4):305-38.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Креатинкиназа MB (CK-MB) iFlash

Shenzhen YHLO Biotech Co., Ltd.,
Building 1, YHLO Biopark, Baolong 2nd Road, Baolong Subdistrict, Longgang District, Shenzhen, Guangdong, 518116, Китай
Тел.: +86-0755-26473359

Шанхай Интернешнл Холдинг Корп., ГмбХ (Европа). Эйфештрассе 80, 20537 Гамбург, Германия

Приложение А

Аббревиатура	Объяснение
REF	Каталожный номер (артикул)
CAL	Калибратор
R	Реагент
Σ	Содержит количество <n> тестов
SYSTEM	Анализаторы/приборы, на которых можно использовать реагенты
	Производитель
EC REP	Уполномоченный представитель в Европейском сообществе
	Импортер
CE 2797	Маркировка соответствия CE с идентификационным номером нотифицированного органа
	Осторожно
	Ознакомьтесь с инструкцией по применению
IVD	Для диагностики In vitro
LOT	Номер лота
CN	Страна-производитель, дата изготовления
UDI	Уникальный идентификатор устройства
	Срок годности
2℃ 8℃	Температурный лимит
	Биологический риск
GHS07	Изображения для предупреждения
	Этой стороной вверх

Приложение Б

- Опасный компонент: 0,05% ProClin 300 (реакционная масса из: 5-хлор-2-метил-4-изотиазолин-3-она [EC № 247-500-7] и 2-метил-2H-изотиазол-3-она [EC № 220-239-6] (3:1))
- Сигнальное слово: Предупреждение
- Заявления об опасности:
  H317: Может вызвать аллергическую реакцию кожи.
- Предупреждающие заявления:
- P261: Избегайте вдыхания пыли/паров/газа/тумана/паров/спрея.
- P280: Надевайте защитные перчатки.
- P333+P313: При появлении раздражения кожи или сыпи: обратитесь к врачу.
- P362+P364: Снимите загрязненную одежду и постирайте ее перед повторным использованием.
- P321: Немедленно обратитесь за помощью к врачу.
- P501: Утилизируйте содержимое/контейнер в соответствии с местными/региональными/национальными/международными правилами.

Версия: 05, 2024-01-12

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Миоглобин (Myoglobin) iFlash

REF	C89241-S	C89241	C89241-L
Σ	1×50 тестов/уп.	2×50 тестов/уп.	2×150 тестов/уп.
Системы:	iFlash 3000-C; iFlash 1800-A; iFlash 1200-A; iFlash 9000-A		
IVD	Для диагностики in vitro		

CE 2797

Название
Миоглобин (Myoglobin) iFlash

Уникальный идентификатор устройства
GMN: 692591270041GX

Предполагаемое использование
Анализ iFlash-Myoglobin - это хемилюминесцентный иммуноферментный анализ с парамагнитными частицами (CLIA) для количественного определения миоглобина в сыворотке и плазме крови человека, взятых у лиц с подозрением или подтверждением инфаркта миокарда (ИМ) с помощью автоматизированного хемилюминесцентного иммуноферментного анализатора. Анализ iFlash-Myoglobin предназначен для использования специалистами лабораторий в качестве вспомогательного средства при диагностике и мониторинге инфаркта миокарда в сочетании с другими клиническими методами.

Описание и объяснение
Миоглобин - это темно-красный цитоплазматический гемопротеин, который содержится только в сердечных миоцитах и окислительных волокнах скелетных мышц. Подобно гемоглобину, миоглобин выполняет функцию обратимого связывания кислорода и может образовывать оксимиоглобин, карбоксимиоглобин или метмиоглобин и либо накапливать кислород, либо доставлять его в мышечные клетки в периоды гипоксии, аноксии или повышенной метаболической активности. [1,2,3] Благодаря своей низкой молекулярной массе (17,8 кДа) миоглобин попадает в кровь вскоре после повреждения миокарда и является самым ранним маркером инфаркта миокарда (ИМ).[4,5]
Миоглобин начинает увеличиваться через 2 - 3 ч после начала острого инфаркта миокарда (ОИМ), достигает пика через 6 - 9 ч после начала и затем исчезает через 18 - 24 ч. Поскольку миоглобин демонстрирует такую специфическую картину увеличения и исчезновения, он был использован для диагностики гипермиокардита и получил большое внимание как параметр реперфузии после тромболитической терапии.[6] Хотя миоглобин чувствителен к сердечной смерти в течение первых 24 ч, он не специфичен для смерти миокарда. Однако в отсутствие повреждения скелетных мышц и почечной недостаточности серийное исследование миоглобина помогает в диагностике острого ИМ[7].
Согласно Стандартам лабораторной практики Национальной академии клинической биохимии: Рекомендации по использованию кардиомаркеров при заболеваниях коронарных артерий, миоглобин является маркером, который наиболее эффективно подходит на роль раннего маркера ОИМ. Повышение уровня миоглобина обнаруживается в крови уже через 1-2 ч после начала приступа и может быть весьма эффективным для исключения ОИМ. При использовании такого раннего маркера, как миоглобин, острый некроз миокарда может быть эффективно исключен в течение 6-9 ч после поступления в отделение неотложной помощи (ОНП), и может быть принято решение о выписке пациента домой или на койку с низким уровнем ухода[8].

Принцип анализа
Анализ iFlash-Myoglobin - это сэндвич-иммуноферментный анализ с использованием метода прямой хемилюминометрии.

- Инкубация: Миоглобин в образце реагирует с парамагнитными микрочастицами, покрытыми антимиоглобином, и меченным акридинием конъюгатом антимиоглобиновых антител, образуя сэндвич-комплекс.
- Промывка: Под действием магнитного поля магнитные частицы адсорбируются на стенке реакционной трубки, а несвязанные материалы смываются промывочным буфером.
- Запуск и измерение сигнала: В реакционную смесь добавляются пре-триггерный и триггерный раствор. Результирующая хемилюминесцентная реакция измеряется в относительных световых единицах (RLUs - OEO).
- Существует прямая зависимость между количеством миоглобина в образце и количеством RLU, определяемым оптической системой iFlash.
- Результаты определяются по калибровочной кривой, которая строится с помощью трехточечной калибровки и эталонной кривой, полученной из QR-кода реагента.

Реагенты

Компонент	1×50 тестов/уп.	2×50 тестов/уп.	2×150 тестов/уп.	Содержимое
R1	1 упаковка, 3,5 мл на упаковку	2 упаковки, 3,5 мл на упаковку	2 упаковки, 8,5 мл на упаковку	Антимиоглобиновые антитела, покрытые парамагнитными микрочастицами (мышь, 0,15 мг/мл), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.
R2	1 упаковка, 4,0 мл в упаковке	2 упаковки по 4,0 мл в упаковке	2 упаковки по 7,8 мл в упаковке	Акридиний-эстер-меченый антимиоглобиновое антитело конъюгат (мышь, 0,4 мкг/мл), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.
R3	1 упаковка, 6,5 мл в упаковке	2 упаковки по 6,5 мл в упаковке	2 упаковки по 15,3 мл в упаковке	Средство для обработки образцов, буфер PBS, 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.
CAL1	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл на флакон	Калибратор 1, буфер TRIS, с белковым стабилизатором (BSA), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта, лиофилизированный.
CAL2	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл на флакон	Калибратор 2, миоглобин (человеческий) в буфере TRIS со стабилизатором белка (BSA), 0,08% ProClin 300 в качестве консерванта, лиофилизированный.
CAL3	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл на флакон	Калибратор 3, миоглобин (человеческий) в буфере TRIS со стабилизатором белка (BSA), 0,08% ProClin 300 в качестве консерванта, лиофилизированный.

Необходимые (но не поставляемые в комплекте материалы)

REF	C89999/C89959/C89949, Пре-триггерный раствор (1x): раствор перекиси водорода.
REF	C89998/C89958/C89948, Триггерный раствор (1x): раствор гидроксида натрия.
REF	C89997, Промывочный буфер (1x): фосфатно-буферный солевой раствор.
REF	C80001, Промывочный буфер (10x): фосфатно-буферный солевой раствор.
REF	C6100, Реакционный сосуд.
REF	ZCC057, Immunoassay Multi Контроль.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Миоглобин (Myoglobin) iFlash

REF	CC817, Immunoassay Multi Контроль.

Система
Реагенты 1×50 тестов/комплект и 2×50 тестов/комплект применяются для хемилюминесцентного иммуноанализатора: iFlash 3000-C, iFlash 1200-A, iFlash 1800-A и iFlash 9000 CLIA-анализатора: iFlash 9000-A.
2×150 тестов/набор реагентов применяется к CLIA-анализатору iFlash 9000: iFlash 9000-A.

Предупреждения и меры предосторожности
- Ни один из известных методов испытаний не может дать полной гарантии того, что продукты, полученные из биологических источников (человеческих/животных/микробных), не передадут инфекцию. Поэтому все биологические материалы следует рассматривать как потенциально инфекционные.
- Соблюдайте обычные меры предосторожности, необходимые для работы со всеми лабораторными реагентами.
- Утилизация всех отходов должна осуществляться в соответствии с местными правилами.
- Надевайте перчатки при работе с образцами и реагентами.
- Очистите и продезинфицируйте все пролитые образцы или реагенты используя подходящее дезинфицирующее средство.
- Триггерный раствор содержит гидроксид натрия (NaOH), следует избегать попадания в глаза.
- Все сотрудники лаборатории, использующие данный продукт, должны быть соответствующим образом обучены методам автоматизированного иммуноферментного анализа и использовать соответствующие лабораторные и индивидуальные средства защиты при работе с данным набором, а также использовать данный продукт в соответствии с маркировкой. Весь лабораторный персонал, использующий этот набор, должен быть также обучен и ознакомлен с интерпретацией результатов анализа.
- Для получения дополнительной информации о предупреждениях и мерах предосторожности, см. приложение Б.
- О любом серьезном инциденте, произошедшем с устройством необходимо сообщить производителю и компетентному органу государства-члена ЕС, в котором находится пользователь и/или пациент.
- Паспорт безопасности относится к паспорту безопасности (SDS). Пожалуйста, обращайтесь к местным торговым представителям или на сайт marketing@szyhlo.com. По запросу SDS будет предоставлен по электронной почте.

Работа с реагентами
- Реагенты не должны использоваться после указанного срока годности.
- Избегайте образования пузырьков при работе со всеми реагентами.
- Реагенты в упаковке готовы к использованию.
- Осторожно растворите содержимое каждого флакона калибратора, добавив ровно 1,0 мл дистиллированной или деионизированной воды. Оставьте на 15 минут в закрытом состоянии для восстановления. Тщательно перемешайте и не допускайте образования пузырьков.
- Калибраторы должны быть измерены в течение 30 минут после растворения, в противном случае они должны храниться в замороженном виде.
    - Стабильность разведенного калибратора:
        - 2–8°C: 48 часов;
        - 20-25°C: 90 минут;
        - -20°C: 56 дней;
        - Процесс замораживания-оттаивания: не более 3 раз.
- Не смешивайте реагенты внутри набора реагентов или между наборами реагентов.
- Перед загрузкой набора реагентов iFlash в систему повторно взвесьте микрочастицы, слегка перевернув пакет с реагентом. Визуально проверьте флакон, чтобы убедиться в том, что микрочастицы ресуспендированы. Если микрочастицы все еще прилипают к флакону, продолжайте переворачивать флакон до тех пор, пока микрочастицы не будут полностью ресуспендированы. Если микрочастицы не ресуспендируются, не используйте их.
- Дополнительную информацию о мерах предосторожности при обращении с реагентами во время работы системы см. в инструкции по эксплуатации системы iFlash.

Хранение и стабильность
Хранение
- Хранить при температуре 2-8°C в вертикальном положении.
- Набор следует использовать сразу после извлечения из хранилища при температуре 2-8°C.
- Реагент не следует замораживать.

Стабильность
- Невскрытые упаковки сохраняют стабильность при температуре 2-8°C: до указанного срока годности.
- Вскрытые упаковки сохраняют стабильность при температуре 2-8°C: 56 дней.
- Упаковки, находящиеся на борту: 56 дней.

Взятие и подготовка образцов
- Рекомендованными образцами являются сыворотка или плазма (литий-гепарин, натрий-гепарин и K2-ЭДТА).
- Перед центрифугированием убедитесь, что в образцах сыворотки крови полностью сформировался сгусток. Для пациентов, проходящих лечение гепарином (антикоагулянтом), время образования сгустка в образцах сыворотки должно быть увеличено.
- Центрифугируйте образцы.
- Образцы могут храниться при комнатной температуре (20-25°C) в течение 24 часов.
- Образцы могут храниться при температуре 2-8°C в течение 10 дней.
- Образцы могут храниться при температуре -20°C в течение 90 дней.
- Замороженные образцы необходимо тщательно перемешать после оттаивания.
- Образцы рекомендуется замораживать не более чем 2 раз(а).
- Центрифугируйте образцы с липидным слоем на верхней части и переносите только очищенный образец без липемического материала.
- При наличии сгустков фибрина и клеточного материала или после замораживания-размораживания образцы перед испытанием следует центрифугировать.
- Перед анализом убедитесь, что остатки фибрина и клеточного вещества удалены.
- Используйте с осторожностью при работе с образцами пациентов во избежание перекрестного загрязнения.
- Не используйте термически инактивированные образцы.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Миоглобин (Myoglobin) iFlash

- Перед измерением убедитесь, что образцы пациента, калибраторы и контроль находятся при температуре окружающей среды (20-25°C).
- Другие типы пробирок для сбора образцов пока не исследовались этим методом.
- Тип пробирки для сбора образцов должен оставаться неизменным на протяжении всего процесса оценки мониторинга пациента или оценки серийных образцов.
- Характеристики тестирования образцов жидкости человеческого тела (кроме сыворотки/плазмы) или аутопсии пока не уточнены. Прибор не способен проверять различные типы образцов, поэтому оператор должен использовать соответствующие типы образцов для тестирования.

Процедура анализа

- Подробную информацию о подготовке системы см. в инструкции по эксплуатации системы или в интерактивной справочной системе.
- Параметры конкретного теста, сохраненные в штрихкоде на упаковке с реагентом, считываются автоматически. Если штрих-код не удается считать, введите порядковые номера вручную.
- Загрузите реагент. Микрочастицы должны быть полностью суспендированы перед загрузкой реагента.
- Перед тестированием прибор автоматически ресуспендирует микрочастицы, чтобы они хорошо перемешались.
- При необходимости выполните калибровку.
- Поместите калибраторы CAL1, CAL2, CAL3 в стойку для калибраторов в зоне образца. Держите калибраторы открытыми только во время калибровки.
- Сделайте калибровку, а затем сделайте пробный тест с помощью программного обеспечения iFlash.
- Загрузите образцы (для каждого определения необходимо 10 мкл образца в дополнение к емкости для образца и мертвому объему системы).
- Нажмите кнопку RUN, система iFlash автоматически выполнит все функции и подсчитает результаты.

Калибровка

- Прослеживаемость: Этот метод стандартизирован внутренним стандартом YHLO для миоглобина.
- Каждый набор реагентов iFlash снабжен этикеткой с QR-кодом, содержащей информацию о калибровке конкретной партии реагентов.
- Для выполнения калибровки iFlash-выполните тест CAL1 и CAL, CAL3 в двух экземплярах, получите RLU порогового значения.
- После того как калибровка принята и сохранена, все последующие образцы можно тестировать без дополнительной калибровки:
  - Через 56 дней при использовании той же партии реагентов.
  - Используется набор реагентов с новым номером партии.
  - Органы управления находятся вне зоны действия.
  - Требуется в соответствии с действующими нормами.

Диапазон измерения

1-1200 нг/мл

Значения ниже нижнего предела диапазона измерений сообщаются как <1 нг/мл. Значения выше верхнего предела диапазона измерений сообщаются как >1200 нг/мл.

Контроль качества

Для контроля качества рекомендуются YHLO Immunoassay Multi Контроль and EVER-BLUE Immunoassay Multi Контроль.

Кроме того, можно использовать другие коммерчески доступные материалы контроля качества с не менее чем двумя уровнями аналита, проверенными лабораторией.

Контроли для разных уровней должны проводиться индивидуально не реже одного раза в 24 часа, когда тест используется, один раз для каждого набора реагентов и после каждой калибровки или в соответствии с местными правилами, инструкциями или требованиями аккредитации и требованиями контроля качества лаборатории пользователя. Следуйте инструкциям по обращению и хранению материалов для контроля качества. Каждая лаборатория должна установить свои собственные целевые значения и допустимые диапазоны для обеспечения надлежащей работы. Результаты контроля качества, выходящие за пределы допустимых диапазонов, могут указывать на недействительность результатов теста, в этом случае можно предпринять следующие действия:

- Убедитесь, что срок годности материалов не истек.
- Убедитесь, что было проведено необходимое техническое обслуживание.
- Убедитесь, что анализ был проведен в соответствии с инструкцией по применению.
- Повторно проведите анализ со свежими образцами контроля качества.

При необходимости обратитесь за помощью к местному поставщику услуг технической поддержки или дистрибьютору.

Результат

Расчет

Система iFlash использует 4-параметрический метод подгонки логистической кривой для построения калибровочной кривой и автоматического расчета концентрации аналита в каждом образце.

Результаты приведены в нг/мл.

Ожидаемые значения

Исследование анализа iFlash-Myoglobin на образцах 262 практически здоровых людей разных возрастных групп дало следующий результат:

Группа	Количество	2,5-97,5-й процентиль
Жен.	125	14,2-61,2 нг/мл
Муж.	137	17,8-106,4 нг/мл

Рекомендуется, чтобы каждая лаборатория установила свое собственное значение отсечения для конкретной группы населения.

Ограничения

- Анализ iFlash-Myoglobin ограничен определением миоглобина в сыворотке или плазме человека (литий-гепарин, натрий-гепарин, K2-ЭДТА). Он не был проверен для использования на плазме с другими типами антикоагулянтов.
- Если результаты не согласуются с клиническими данными, предлагается провести дополнительное тестирование для подтверждения результата.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Миоглобин (Myoglobin) iFlash

- В диагностических целях результаты следует интерпретировать в свете общей клинической картины пациента, включая симптомы, результаты клинического анамнеза.
- Образцы, содержащие видимый уровень миоглобина до 1 000 000 нг/мл, не продемонстрировали эффекта захвата в анализе iFlash-Myoglobin.
- На анализ не влияют (разница менее 10%) иктеричность (билирубин≤40 мг/дл), гемолиз (гемоглобин≤1000 мг/дл), липемия (триглицериды ≤2000 мг/дл), общий белок в сыворотке крови (≤10 г/дл).
- Вмешательства со стороны ревматоидного фактора не наблюдалось до концентрации 2000 МЕ/мл.
- Вмешательства со стороны HAMA не наблюдалось вплоть до концентрации 600 нг/мл.
- Никакого влияния ANA не наблюдалось вплоть до концентрации 500 AU/мл.

Функциональные характеристики
Ниже приведены репрезентативные эксплуатационные характеристики, результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться.

Прецизионность
Прецизионность iFlash определялись в соответствии с требованиями EP05-A3 CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): тест в течение 5 дней, в 3 местах, 2 прогона в день, 3 повтора в каждом прогоне. Результаты исследования представлены ниже:

Образец	Среднее значение (нг/мл)	Повторяемость		Воспроизводимость	
		Стандартное отклонение (нг/мл)	коэффициента вариации %	Стандартное отклонение (нг/мл)	коэффициента вариации %
1	59.64	4.336	7.27%	6.460	10.83%
2	123.08	6.856	5.57%	11.800	9.59%
3	711.73	33.659	4.73%	56.170	7.89%
KK1	36.35	2.314	6.37%	4.376	12.04%
KK2	164.96	9.096	5.51%	15.910	9.64%

Аналитическая чувствительность
Предел обнаружения фона, предел обнаружения и предел количественного определения были определены в соответствии с требованиями CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP17-A2.
Предел обнаружения фона = 0,5 нг/мл
Предел обнаружения = 1 нг/мл
Предел количественного определения = 2 нг/мл

Диапазон линейности
1-1200 нг/мл
Линейность определялась в соответствии с требованиями CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP6-A.

Аналитическая специфичность
Аналитическая специфичность анализа iFlash-Myoglobin оценивалась с использованием гемоглобина.

Вариант	Концентрация	Перекрестная реактивность
Гемоглобин	1000 мг/дл	<0.01%

Клинические показатели
Было проведено сравнение анализа iFlash-Myoglobin (y) с коммерчески доступным анализом миоглобина (x) с использованием клинических образцов, и кривая аппроксимирована линейной регрессией (регрессия Пассинга-Баблока).
Y = 1,033x + 1,351
T = 0,996
Концентрация образца: 21,1-1115 нг/мл
Количество измеренных образцов: 105

Обзор безопасности и производительности
Сводка по безопасности и эффективности доступна по адресу https://ec.europa.eu/tools/eudamed

Использованная литература

1. Zafar Gondal A, Foris LA, et al. Serum Myoglobin. [Updated 2020 Sep 2]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
2. Giuliani KTK, Kassianos AJ, et al. Pigment Nephropathy: Novel Insights into Inflammasome-Mediated Pathogenesis. Int J Mol Sci. 2019;20(8).
3. Chambers K, Ashraf MA, et al. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): 2020. Physiology, Hepcidin.
4. Kontos M C, Anderson F P, et al. Use of the combination of myoglobin and CK-MB mass for the rapid diagnosis of acute myocardial infarction[J]. American Journal of Emergency Medicine, 1997, 15(1): 14-9.
5. Winter R, Lijmer J G, et al. Diagnostic accuracy of myoglobin concentration for the early diagnosis of acute myocardial infarction[J]. Annals of Emergency Medicine, 2000, 35(2): 113-20.
6. Yamamoto M, Komiyama N, et al. Usefulness of rapid quantitative measurement of myoglobin and troponin T in early diagnosis of acute myocardial infarction[J]. Circulation Journal, 2004, 68(7): 639-44.
7. SMMD Alan, Kathleen T, et al. A Prospective Study of an Algorithm Using Cardiac Troponin I and Myoglobin as Adjuncts in the Diagnosis of Acute Myocardial Infarction and Intermediate Coronary Syndromes in a Veteran's Hospital[J]. Clinical Cardiology, 2010, 23(12): 915-20.
8. Wu AH, Apple FS, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases[J]. Clin Chem. 1999, 45(7): 1104-21.

Shenzhen YHLO Biotech Co., Ltd.,
Building 1, YHLO Biopark, Baolong 2nd Road, Baolong Subdistrict, Longgang District, Shenzhen, Guangdong, 518116, Китай
Тел.: +86-0755-26473359

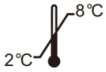
Шанхай Интернешнл Холдинг Корп., ГмбХ (Европа). Эйфештрассе 80, 20537 Гамбург, Германия

Приложение А

Аббревиатура	Объяснение
REF	Каталожный номер (артикул)
CAL	Калибратор
R	Реагент
Σ	Содержит количество <n> тестов
SYSTEM	Анализаторы/приборы, на которых можно использовать реагенты
	Производитель
EC REP	Уполномоченный представитель в Европейском сообществе

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Миоглобин (Myoglobin) iFlash

	Импортер
CE 2797	Маркировка соответствия CE с идентификационным номером нотифицированного органа
	Осторожно
	Ознакомьтесь с инструкцией по применению
IVD	Для диагностики In vitro
LOT	Номер лота
CN	Страна-производитель, дата изготовления
UDI	Уникальный идентификатор устройства
	Срок годности
	Температурный лимит
	Биологический риск
	Изображения для предупреждения
	Этой стороной вверх

Приложение Б

- Опасный компонент: 0,08% ProClin 300 (реакционная масса из: 5-хлор-2-метил-4-изотиазолин-3-она [EC № 247-500-7] и 2-метил-2H-изотиазол-3-она [EC № 220-239-6] (3:1))
- Сигнальное слово: Предупреждение
- Заявления об опасности:
  H317: Может вызвать аллергическую реакцию кожи.
- Предупреждающие заявления:
- P261: Избегайте вдыхания пыли/паров/газа/тумана/паров/спрея.
- P280: Надевайте защитные перчатки.
- P333+P313: При появлении раздражения кожи или сыпи: обратитесь к врачу.
- P362+P364: Снимите загрязненную одежду и постирайте ее перед повторным использованием.
- P321: Немедленно обратитесь за помощью к врачу.
- P501: Утилизируйте содержимое/контейнер в соответствии с местными/региональными/национальными/международными правилами.

Версия: 05, 2024-01-12

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Натрийуретический пептид B-типа (BNP) iFlash

REF	C89240-S	C89240	C89240-L
Σ	1×50 тестов/уп.	2×50 тестов/уп.	2×150 тестов/уп.
Системы:	iFlash 3000-C; iFlash 1800-A; iFlash 1200-A; iFlash 9000-A		
IVD	Для диагностики in vitro		

CE 2797

Название
Натрийуретический пептид B-типа (BNP) iFlash

Уникальный идентификатор устройства
GMN: 692591270040GV

Предполагаемое использование
Анализ iFlash-BNP - это хемилюминесцентный иммуноферментный анализ с парамагнитными частицами (CLIA) для количественного определения натрийуретического пептида B-типа (BNP) в плазме крови человека, полученной от лиц с подозрением или подтверждением сердечной недостаточности с помощью автоматизированного хемилюминесцентного иммуноферментного анализатора. Анализ iFlash-BNP предназначен для использования специалистами лабораторий в качестве вспомогательного средства при диагностике и мониторинге сердечной недостаточности наряду с другими клиническими методами.

Описание и объяснение
Натрийуретический пептид типа B (BNP) принадлежит к семейству натрийуретических пептидов и был первоначально выделен из мозговой ткани свиньи в 1988 году, его синтез и секреция в основном происходят в желудочковых миоцитах.[1-2] Человеческий BNP представляет собой полипептид из 32 аминокислот, содержащий кольцевую структуру из 17 аминокислот с дисульфидной связью, соединяющей два остатка цистеина.[3-4] Период полураспада BNP у человека составляет 20 минут, и вместо хранения в нормальной физиологической ткани миокарда синтез и секреция белка BNP происходят взрывным образом и быстро высвобождаются в окружающие ткани после синтеза миокарда.[5-7] В настоящее время общепризнано, что механическое растяжение является основной причиной повышения BNP в миокарде. После воздействия механического стресса на кардиомиоциты BNP может быть вызван эндотелин-независимым (ЭТ) или ЭТ-зависимым путем.[8-9]
Сердечная недостаточность (СН) и сердечная дисфункция, вызванные различными причинами, такими как ишемическая болезнь сердца, различные типы аритмии и кардиомиопатия, могут привести к увеличению BNP и NT-proBNP.[10] BNP и NT-proBNP являются высокочувствительными и специфичными индикаторами размера инфаркта миокарда, а также ценными маркерами для прогнозирования прогноза и тяжести ишемической болезни сердца у пациентов с острым коронарным синдромом.[11-12]
Система классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), в которой у пациентов, считающихся имеющими классы I–IV по NYHA, наблюдалось постепенное увеличение концентрации BNP в плазме, что позволяет предположить, что концентрация BNP в плазме увеличивается с тяжестью СН.[13]
Уровни BNP и NT-proBNP в плазме имеют прогностическое значение у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а снижение уровня BNP и NT-proBNP предсказывает улучшение клинических симптомов. Существует положительная корреляция между риском смерти и оцененным BNP или NT-proBNP.[14] Уровни BNP и NT-proBNP в плазме также используются в клинической практике для руководства лечением пациентов с СН и сердечной дисфункцией, а также в качестве прогностических индикаторов, которые могут помочь врачам скорректировать стратегию терапии и определить эффективность терапии для улучшения выживаемости пациента.[15-16]

Принцип анализа
Анализ BNP представляет собой сэндвич-иммуноанализ с использованием метода прямой хемилюминометрии.

- Инкубация: Антиген BNP в образце реагирует с парамагнитными микрочастицами, покрытыми анти-BNP, и конъюгатом анти-BNP, меченым эфиром акридиния, с образованием сэндвич-комплекса.
- Промывка: Под действием магнитного поля магнитные частицы адсорбируются на стенке реакционной трубки, а несвязанные материалы смываются промывочным буфером.
- Запуск и измерение сигнала: В реакционную смесь добавляются пре-триггерный и триггерный раствор. Результирующая хемилюминесцентная реакция измеряется в относительных световых единицах (RLUs - OEO).
- Существует прямая связь между количеством BNP в образце и RLU, обнаруженными оптической системой iFlash.
- Результаты определяются по калибровочной кривой, которая строится с помощью трехточечной калибровки и эталонной кривой, полученной из QR-кода реагента.

Реагенты

Компонент	1×50 тестов/уп.	2×50 тестов/уп.	2×150 тестов/уп.	Содержимое
R1	1 упаковка, 3,5 мл на упаковку	2 упаковки, 3,5 мл на упаковку	2 упаковки, 8,5 мл на упаковку	Парамагнитные микрочастицы, покрытые антителами к BNP (мышь, 0,2 мг/мл); 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.
R2	1 упаковка, 4,0 мл в упаковке	2 упаковки по 4,0 мл в упаковке	2 упаковки, 7,8 мл на упаковку	Конъюгат антител к BNP, меченый эфиром акридиния (мышь, 0,16 мкг/мл); 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.
CAL1	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл на флакон	Калибратор 1, буфер TRIS со стабилизатором белка (BSA), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта, лиофилизированный.
CAL2	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл на флакон	Калибратор 2, белок BNP (человеческий) в буфере TRIS со стабилизатором белка (BSA), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта, лиофилизированный.
CAL3	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл на флакон	Калибратор 3, белок BNP (человеческий) в буфере TRIS со стабилизатором белка (BSA), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта, лиофилизированный.

Необходимые (но не поставляемые в комплекте материалы)

REF	C89999/C89959/C89949, Пре-триггерный раствор (1x): раствор перекиси водорода.
REF	C89998/C89958/C89948, Триггерный раствор (1x): раствор гидроксида натрия.
REF	C89997, Промывочный буфер (1x): фосфатно-буферный солевой раствор.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Натрийуретический пептид B-типа (BNP) iFlash

REF	C80001, Промывочный буфер (10x): фосфатно-буферный солевой раствор.
REF	C6100, Реакционный сосуд.
REF	ZCC081, BNP Контроль.
REF	CC372, BNP Контроль.

Система

Реагенты 1×50 тестов/уп. и 2×50 тестов/уп. применяются для хемилюминесцентного иммуноанализатора: iFlash 3000-C, iFlash 1200-A, iFlash 1800-A и iFlash 9000 CLIA-анализатора: iFlash 9000-A.

2×150 тестов/уп. применяется к CLIA-анализатору iFlash 9000: iFlash 9000-A.

Предупреждения и меры предосторожности

- Ни один из известных методов испытаний не может дать полной гарантии того, что продукты, полученные из биологических источников (человеческих/животных/микробных), не передадут инфекцию. Поэтому все биологические материалы следует рассматривать как потенциально инфекционные.
- Соблюдайте обычные меры предосторожности, необходимые для работы со всеми лабораторными реагентами.
- Утилизация всех отходов должна осуществляться в соответствии с местными правилами.
- Надевайте перчатки при работе с образцами и реагентами.
- Очистите и продезинфицируйте все пролитые образцы или реагенты используя подходящее дезинфицирующее средство.
- Триггерный раствор содержит гидроксид натрия (NaOH), следует избегать попадания в глаза.
- Все сотрудники лаборатории, использующие данный продукт, должны быть соответствующим образом обучены методам автоматизированного иммуноферментного анализа и использовать соответствующие лабораторные и индивидуальные средства защиты при работе с данным набором, а также использовать данный продукт в соответствии с маркировкой. Весь лабораторный персонал, использующий этот набор, должен быть также обучен и ознакомлен с интерпретацией результатов анализа.
- Для получения дополнительной информации о предупреждениях и мерах предосторожности, см. приложение Б.
- О любом серьезном инциденте, произошедшем с устройством необходимо сообщить производителю и компетентному органу государства-члена ЕС, в котором находится пользователь и/или пациент.
- Паспорт безопасности относится к паспорту безопасности (SDS). Пожалуйста, обращайтесь к местным торговым представителям или на сайт marketing@szyhlo.com. По запросу SDS будет предоставлен по электронной почте.

Работа с реагентами

- Реагенты не должны использоваться после указанного срока годности.
- Избегайте образования пузырьков при работе со всеми реагентами.
- Реагенты в упаковке готовы к использованию.
- Осторожно растворите содержимое каждой бутылки калибратора, добавив ровно 1,0 мл дистиллированной или деионизированной воды. Оставьте в вертикальном положении и закрытым на 15 минут для восстановления. Тщательно перемешайте и избегайте образования пузырьков.
- Калибраторы следует измерять в течение 30 минут после растворения, в противном случае их следует хранить в замороженном виде.
    - Стабильность разведенного калибратора: 2–8°C: 18 часов;
    - 20-25°C: 120 минут;
    - -20°C: 30 дней;
    - Совершать процесс замораживания-оттаивания: не более 2 раз.
- Не смешивайте реагенты внутри набора реагентов или между наборами реагентов.
- Перед загрузкой набора реагентов iFlash в систему повторно взвесьте микрочастицы, слегка перевернув пакет с реагентом. Визуально проверьте флакон, чтобы убедиться в том, что микрочастицы ресуспендированы. Если микрочастицы все еще прилипают к флакону, продолжайте переворачивать флакон до тех пор, пока микрочастицы не будут полностью ресуспендированы. Если микрочастицы не ресуспендируются, не используйте их.
- Дополнительную информацию о мерах предосторожности при обращении с реагентами во время работы системы см. в инструкции по эксплуатации системы iFlash.

Хранение и стабильность

Хранение

- Хранить при температуре 2-8°C в вертикальном положении.
- Набор следует использовать сразу после извлечения из хранилища при температуре 2-8°C.
- Реагент не следует замораживать.

Стабильность

- Невскрытые упаковки сохраняют стабильность при температуре 2-8°C: до указанного срока годности.
- Вскрытые упаковки сохраняют стабильность при температуре 2-8°C: 56 дней.
- Упаковки, находящиеся на борту: 56 дней.

Взятие и подготовка образцов

- Рекомендуемым образцом является плазма ЭДТА.
- Образцы могут храниться при комнатной температуре (20-25°C) в течение 4 часов.
- Образцы могут храниться при температуре 2-8°C в течение 24 часов.
- Образцы могут храниться при температуре -20°C в течение 90 дней.
- Замороженные образцы необходимо тщательно перемешать после оттаивания.
- Образцы рекомендуется замораживать не более чем 2 раз(а).
- Центрифугируйте образцы с липидным слоем на верхней части и переносите только очищенный образец без липемического материала.
- При наличии сгустков фибрина и клеточного материала или после замораживания-размораживания образцы перед испытанием следует центрифугировать.
- Перед анализом убедитесь, что остатки фибрина и клеточного вещества удалены.
- Используйте с осторожностью при работе с образцами пациентов во избежание перекрестного загрязнения.
- Не используйте термически инактивированные образцы.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Натрийуретический пептид B-типа (BNP) iFlash

- Перед измерением убедитесь, что образцы пациента, калибраторы и контроль находятся при температуре окружающей среды (20-25°C).
- Другие типы пробирок для сбора образцов пока не исследовались этим методом.
- Тип пробирки для сбора образцов должен оставаться неизменным на протяжении всего процесса оценки мониторинга пациента или оценки серийных образцов.
- Характеристики тестирования образцов жидкости человеческого тела (кроме плазмы) или аутопсии пока не уточнены. Прибор не способен проверять различные типы образцов, поэтому оператор должен использовать соответствующие типы образцов для тестирования.

Процедура анализа

- Подробную информацию о подготовке системы см. в инструкции по эксплуатации системы или в интерактивной справочной системе.
- Параметры конкретного теста, сохраненные в штрихкоде на упаковке с реагентом, считываются автоматически. Если штрих-код не удается считать, введите порядковые номера вручную.
- Загрузите реагент. Микрочастицы должны быть полностью суспендированы перед загрузкой реагента.
- Перед тестированием прибор автоматически ресуспендирует микрочастицы, чтобы они хорошо перемешались.
- При необходимости выполните калибровку.
- Поместите калибраторы CAL1, CAL2, CAL3 в стойку для калибраторов в зоне образца. Держите калибраторы открытыми только во время калибровки.
- Сделайте калибровку, а затем сделайте пробный тест с помощью программного обеспечения iFlash.
- Загрузите образцы (для каждого определения необходимо 100 мкл образца в дополнение к емкости для образца и мертвому объему системы).
- Нажмите кнопку RUN, система iFlash автоматически выполнит все функции и подсчитает результаты.

Калибровка

- Прослеживаемость: Этот метод стандартизирован внутренним стандартом YHLO для BNP.
- Каждый набор реагентов iFlash снабжен этикеткой с QR-кодом, содержащей информацию о калибровке конкретной партии реагентов.
- Для выполнения калибровки iFlash-выполните тест CAL1 и CAL, CAL3 в двух экземплярах, получите RLU порогового значения.
- После того как калибровка принята и сохранена, все последующие образцы можно тестировать без дополнительной калибровки:
  - Через 28 дней при использовании той же партии реагентов.
  - Используется набор реагентов с новым номером партии.
  - Органы управления находятся вне зоны действия.
  - Требуется в соответствии с действующими нормами.

Диапазон измерения

15-5000 пг/мл

Значения ниже нижнего предела диапазона измерений сообщаются как <15 пг/мл. Значения выше верхнего предела диапазона измерений сообщаются как >5000 пг/мл.

Контроль качества

Для контроля качества рекомендуются YHLO BNP Контроль, EVER-BLUE BNP Контроль.

Кроме того, можно использовать другие коммерчески доступные материалы контроля качества с не менее чем двумя уровнями аналита, проверенными лабораторией.

Контроли для разных уровней должны проводиться индивидуально не реже одного раза в 24 часа, когда тест используется, один раз для каждого набора реагентов и после каждой калибровки или в соответствии с местными правилами, инструкциями или требованиями аккредитации и требованиями контроля качества лаборатории пользователя. Следуйте инструкциям по обращению и хранению материалов для контроля качества. Каждая лаборатория должна установить свои собственные целевые значения и допустимые диапазоны для обеспечения надлежащей работы. Результаты контроля качества, выходящие за пределы допустимых диапазонов, могут указывать на недействительность результатов теста, в этом случае можно предпринять следующие действия:

- Убедитесь, что срок годности материалов не истек.
- Убедитесь, что было проведено необходимое техническое обслуживание.
- Убедитесь, что анализ был проведен в соответствии с инструкцией по применению.
- Повторно проведите анализ со свежими образцами контроля качества.

При необходимости обратитесь за помощью к местному поставщику услуг технической поддержки или дистрибьютору.

Результат

Расчет

Система iFlash использует 4-параметрический метод подгонки логистической кривой для построения калибровочной кривой и автоматического расчета концентрации аналита в каждом образце.

Результаты приведены в пг/мл.

Ожидаемые значения

Исследование теста iFlash-BNP на образцах 300 практически здоровых людей различных возрастных групп дало следующий результат:

< 100 пг/мл (95-й процентиль)

Каждой лаборатории рекомендуется установить свой собственный ожидаемый референтный диапазон для конкретной группы населения.

Ограничения

- Анализ iFlash-BNP ограничивается определением BNP в ЭДТА-плазме человека. Он не был проверен для использования на плазме с другими типами антикоагулянтов.
- Если результаты не согласуются с клиническими данными, предлагается провести дополнительное тестирование для подтверждения результата.
- В диагностических целях результаты следует интерпретировать в свете общей клинической картины пациента, включая симптомы, результаты клинического анамнеза.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Натрийуретический пептид B-типа (BNP) iFlash

- Образцы, содержащие видимый уровень BNP до 150000 пг/мл, не продемонстрировали эффекта захвата в анализе iFlash-BNP.
- На анализ не влияют (разница менее 10%) иктеричность (билирубин≤40 мг/дл), гемолиз (гемоглобин≤1500 мг/дл), липемия (триглицериды ≤3000 мг/дл), общий белок в сыворотке крови (≤10 г/дл).
- Вмешательства со стороны ревматоидного фактора не наблюдалось до концентрации 2000 МЕ/мл.
- Вмешательства со стороны HAMA не наблюдалось вплоть до концентрации 600 нг/мл.
- Никакого влияния ANA не наблюдалось вплоть до концентрации 500 AU/мл.

Функциональные характеристики
Ниже приведены репрезентативные эксплуатационные характеристики, результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться.

Прецизионность
Прецизионность iFlash определялись в соответствии с требованиями EP05-A3 CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): тест в течение 5 дней, в 3 местах, 2 прогона в день, 3 повтора в каждом прогоне. Результаты исследования представлены ниже:

Образец	Среднее значение (пг/мл)	Повторяемость		Воспроизводимость	
		Стандартное отклонение (пг/мл)	коэффициента вариации %	Стандартное отклонение (пг/мл)	коэффициента вариации %
1	29.963	1.225	4.09%	2.924	9.76%
2	99.974	2.524	2.52%	5.799	5.80%
3	3007.128	55.02	1.83%	115.682	3.85%
КК1	124.538	2.893	2.32%	7.225	5.80%
КК2	435.79	15.313	3.51%	31.982	7.34%

Аналитическая чувствительность
Предел обнаружения фона, предел обнаружения и предел количественного определения были определены в соответствии с требованиями CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP17-A2.
Предел обнаружения фона = 10 пг/мл
Предел обнаружения = 15 пг/мл
Предел количественного определения = 25 пг/мл

Диапазон линейности
15-5000 пг/мл
Линейность определялась в соответствии с требованиями CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP6-A.

Аналитическая специфичность
Аналитическая специфичность анализа iFlash-BNP оценивалась с использованием ANP, ангиотензина I, ангиотензина II, ангиотензина III, CNP, NT-proBNP(1-76) и адреналина.

Вариант	Концентрация	Перекрестная реактивность
ANP	1000 пг/мл	0.05%
ангиотензин I	600 пг/мл	0.02%
ангиотензин II	600 пг/мл	0.04%
ангиотензин III	1000 пг/мл	0.04%
CNP	1000 пг/мл	0.03%
NT-proBNP(1-76)	1000 пг/мл	0.03%
адреналин	1000 пг/мл	<0.01%

Были протестированы следующие препараты, влияния на результаты анализа не обнаружено.

Препарат	Концентрация
Фенилбутазон	400 мкг/мл
Аспирин	1000 мкг/мл
Ацетаминофен	200 мкг/мл
Ибупрофен	500 мкг/мл
н-ацетилцистеин	150 мкг/мл
Метилдопа	25 мкг/мл
Теофиллин	60 мкг/мл
Метформин	12 мкг/мл
Изосорбида динитрат	6 мкг/мл
Рифампицин	48 мкг/мл
Тетрациклина гидрохлорид	24 мкг/мл
Цефокситин	6600 мкг/мл
Циклоспорин	2 мкг/мл
Метронидазол	125 мкг/мл
Аскорбиновая кислота	60 мкг/мл
Ампициллин	100 мкг/мл
Леводопа	20 мкг/мл

Клинические показатели
Было проведено сравнение анализа iFlash-BNP (y) с коммерчески доступным анализом BNP (x) с использованием клинических образцов, и кривая аппроксимирована линейной регрессией (регрессия Пассинга-Баблока).
y = 1,046x + 1,148
T = 0,993
Концентрация образца: 15,2-4786,9 пг/мл
Количество измеренных образцов: 193

Обзор безопасности и производительности
Сводка по безопасности и эффективности доступна по адресу https://ec.europa.eu/tools/eudamed

Использованная литература

1. Del Ry S, Cabiati M, et al. Natriuretic peptide system and the heart. Front Horm Res. 2014;43:134-43.
2. Sudoh T, Kangawa K, et al. A new natriuretic peptide in porcine brain. Nature. 1988;332(6159):78-81.
3. Cheung BM, Kumana CR. Natriuretic peptides--relevance in cardiovascular disease. JAMA. 1998;280(23):1983-4.
4. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. J Am Coll Cardiol. 2007;50(25):2357-68.
5. Richards AM, Crozier IG, et al. Brain natriuretic peptide: natriuretic and endocrine effects in essential hypertension. J Hypertens. 1993;11(2):163-70.
6. Nakagawa O, Ogawa Y, et al. Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy. Evidence for brain natriuretic peptide as an "emergency" cardiac hormone against ventricular overload. J Clin Invest. 1995;96(3):1280-7.
7. Hama N, Itoh H, et al. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. Circulation. 1995;92(6):1558-64.
8. Volpe M, Rubattu S, Burnett J Jr. Natriuretic peptides in cardiovascular diseases: current use and perspectives. Eur Heart J. 2014;35(7):419-25.
9. Liang F, Lu S, Gardner DG. Endothelin-dependent and -independent components of strain-activated brain natriuretic peptide gene transcription require extracellular signal regulated kinase and p38 mitogen-activated protein kinase. Hypertension. 2000;35(1 Pt 2):188-92.
10. Ponikowski P, Voors AA, et al; Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail. 2016;18(8):891-975.
11.Yancy CW, Jessup M, et al; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2013;62(16):e147-239.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Натрийуретический пептид B-типа (BNP) iFlash

12. Radwan H, Selem A, Ghazal K. Value of N-terminal pro brain natriuretic peptide in predicting prognosis and severity of coronary artery disease in acute coronary syndrome. J Saudi Heart Assoc. 2014;26(4):192-8.
13. Wieczorek SJ, Wu AH, et al. A rapid B-type natriuretic peptide assay accurately diagnoses left ventricular dysfunction and heart failure: a multicenter evaluation. Am Heart J. 2002;144(5):834-9.
14. Khanam SS, Son JW, et al. Prognostic value of short-term follow-up BNP in hospitalized patients with heart failure. BMC Cardiovasc Disord. 2017;17(1):215.
15. Fu S, Ping P, et al. Synthesis, secretion, function, metabolism and application of natriuretic peptides in heart failure. J Biol Eng. 2018;12:2.
16. Guéant Rodriguez RM, Spada R, et al. Homocysteine predicts increased NT-pro-BNP through impaired fatty acid oxidation. Int J Cardiol. 2013;167(3):768-75.

Shenzhen YHLO Biotech Co., Ltd.,
Building 1, YHLO Biopark, Baolong 2nd Road, Baolong Subdistrict, Longgang District, Shenzhen, Guangdong, 518116, Китай
Тел.: +86-0755-26473359

Шанхай Интернешнл Холдинг Корп., ГмбХ (Европа). Эйфештрассе 80, 20537 Гамбург, Германия

Приложение А

Аббревиатура	Объяснение
REF	Каталожный номер (артикул)
CAL	Калибратор
R	Реагент
Σ	Содержит количество <n> тестов
SYSTEM	Анализаторы/приборы, на которых можно использовать реагенты
	Производитель
EC REP	Уполномоченный представитель в Европейском сообществе
	Импортер
CE 2797	Маркировка соответствия CE с идентификационным номером нотифицированного органа
	Осторожно
	Ознакомьтесь с инструкцией по применению
IVD	Для диагностики In vitro
LOT	Номер лота
CN	Страна-производитель, дата изготовления
UDI	Уникальный идентификатор устройства
	Срок годности
8℃ 2℃	Температурный лимит
	Биологический риск
GHS07	Изображения для предупреждения
	Этой стороной вверх

Приложение Б

- Опасный компонент: 0,05% ProClin 300 (реакционная масса из: 5-хлор-2-метил-4-изотиазолин-3-она [EC № 247-500-7] и 2-метил-2H-изотиазол-3-она [EC № 220-239-6] (3:1))
- Сигнальное слово: Предупреждение
- Заявления об опасности:
  H317: Может вызвать аллергическую реакцию кожи.
- Предупреждающие заявления:
- P261: Избегайте вдыхания пыли/паров/газа/тумана/паров/спрея.
- P280: Надевайте защитные перчатки.
- P333+P313: При появлении раздражения кожи или сыпи: обратитесь к врачу.
- P362+P364: Снимите загрязненную одежду и постирайте ее перед повторным использованием.
- P321: Немедленно обратитесь за помощью к врачу.
- P501: Утилизируйте содержимое/контейнер в соответствии с местными/региональными/национальными/международными правилами.

Версия: 05, 2024-01-12

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Нейронспецифическая энолаза (NSE) iFlash

REF	C86029-S	C86029	C86029-L
Σ	1×50 тестов/уп.	2×50 тестов/уп.	2×150 тестов/уп.
Системы:	iFlash 3000-C; iFlash 1800-A; iFlash 1200-A; iFlash 9000-A		
IVD	Для диагностики in vitro		

CE 2797

Название
Нейронспецифическая энолаза (NSE) iFlash

Уникальный идентификатор устройства
GMN: 692591270028H7

Предполагаемое использование
Анализ iFlash-NSE - это хемилюминесцентный иммуноферментный анализ с парамагнитными частицами (CLIA) для количественного определения нейрон-специфической энолазы (NSE) в сыворотке крови человека, собранной у лиц с подозрением или подтверждением рака легкого с помощью автоматического анализатора хемилюминесцентного иммуноферментного анализа. Анализ iFlash-NSE предназначен для использования специалистами лабораторий в качестве вспомогательного средства для мониторинга пациентов с мелкоклеточным раком легких в сочетании с другими клиническими методами.

Описание и объяснение
Нейрон-специфическая энолаза (NSE) - это димерный металлофермент, который функционирует как клеточно-специфический изофермент гликолитического фермента энолазы. Он состоит из гомодимеров γγ и гетеродимеров αγ, которые преимущественно экспрессируются в зрелых нейронах и клетках нейронального происхождения, хотя гетеродимер αγ также может быть обнаружен в эритроцитах и тромбоцитах и высвобождается при гемолизе.[1] Было показано, что концентрация NSE в сыворотке крови коррелирует с тяжестью опухоли, метастазированием и ответом на лечение в опухолях нейроэндокринного происхождения, таких как мелкоклеточный рак легкого (МРЛ). [2,3,4] Более того, измерения NSE имеют высокую диагностическую эффективность для раннего скрининга SCLC.[1,5] А сочетание NSE и прогастрин-рилизинг пептида (ProGRP) помогает дифференцировать SCLC от немелкоклеточного рака легкого (NSCLC).[6] NSE также имеет прогностическое значение для всех пациентов SCLC, пациентов ES-SCLC (SCLC с обширной стадией) и LS-SCLC (SCLC с ограниченной стадией).[7,8,9]

Принцип анализа
Анализ iFlash-NSE - это сэндвич-иммуноанализ с использованием прямой хемилюминометрической техники.

- Инкубация: NSE в образце реагирует с парамагнитными микрочастицами, покрытыми анти-NSE антителами, и конъюгатом анти-NSE антител, меченным акридиновым эфиром, образуя сэндвич-комплекс.
- Промывка: под воздействием магнитного поля магнитные частицы прилипают к стенкам реакционной трубки, а несвязанные материалы смываются промывочным буфером.
- Запуск и измерение сигнала: В реакционную смесь добавляются пре-триггерный и триггерный раствор. Результирующая хемилюминесцентная реакция измеряется в относительных световых единицах (RLUs - ОЕО).
- Существует прямая зависимость между количеством ТГ в образце и количеством RLU, регистрируемых оптической системой iFlash.
- Результаты определяются по калибровочной кривой, которая строится с помощью трехточечной калибровки и эталонной кривой, полученной из QR-кода реагента.

Реагенты

Компонент	1×50 тестов/уп.	2×50 тестов/уп.	2×150 тестов/уп.	Содержимое
R1	1 упаковка, 3,5 мл на упаковку	2 упаковки, 3,5 мл на упаковку	2 упаковки, 8,5 мл на упаковку	Парамагнитные микрочастицы, покрытые антителом Anti-NSE (мышь, 0,25 мг/мл), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.
R2	1 упаковка, 4,0 мл в упаковке	2 упаковки по 4,0 мл в упаковке	2 упаковки по 7,8 мл в упаковке	Конъюгат анти-NSE-антител (мышь, 0,400 мкг/мл), меченный акридинием, 0,08% ProClin 300 в качестве консерванта.
CAL1	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	Калибратор 1, буфер PBS со стабилизатором белка (BSA), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта, лиофилизированный.
CAL2	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	Калибратор 2, NSE (E.coli) в буфере PBS со стабилизатором белка (BSA), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта, лиофилизированный.
CAL3	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	Калибратор 3, NSE (E.coli) в буфере PBS со стабилизатором белка (BSA), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта, лиофилизированный.

Необходимые (но не поставляемые в комплекте материалы)

REF	C89999/C89959/C89949, Пре-триггерный раствор (1x): раствор перекиси водорода.
REF	C89998/C89958/C89948, Триггерный раствор (1x): раствор гидроксида натрия.
REF	C89997, Промывочный буфер (1x): фосфатно-буферный солевой раствор.
REF	C80001, Промывочный буфер (10x): фосфатно-буферный солевой раствор.
REF	C6100, Реакционный сосуд.
REF	ZCC122, NSE Контроль.
REF	CC369, NSE Контроль.

Система
Реагенты 1×50 тестов/уп. и 2×50 тестов/уп. применяются для хемилюминесцентного иммуноанализатора: iFlash 3000-C, iFlash 1200-A, iFlash 1800-A и iFlash 9000 CLIA-анализатора: iFlash 9000-A.
2×150 тестов/уп. применяется к CLIA-анализатору iFlash 9000: iFlash 9000-A.

Предупреждения и меры предосторожности

- Ни один из известных методов испытаний не может дать полной гарантии того, что продукты, полученные из биологических источников (человеческих/животных/микробных), не передадут инфекцию. Поэтому все биологические материалы следует рассматривать как потенциально инфекционные.
- Соблюдайте обычные меры предосторожности, необходимые для работы со всеми лабораторными реагентами.
- Утилизация всех отходов должна осуществляться в соответствии с местными правилами.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Нейронспецифическая энолаза (NSE) iFlash

- Надевайте перчатки при работе с образцами и реагентами.
- Очистите и продезинфицируйте все пролитые образцы или реагенты используя подходящее дезинфицирующее средство.
- Триггерный раствор содержит гидроксид натрия (NaOH), следует избегать попадания в глаза.
- Все сотрудники лаборатории, использующие данный продукт, должны быть соответствующим образом обучены методам автоматизированного иммуноферментного анализа и использовать соответствующие лабораторные и индивидуальные средства защиты при работе с данным набором, а также использовать данный продукт в соответствии с маркировкой. Весь лабораторный персонал, использующий этот набор, должен быть также обучен и ознакомлен с интерпретацией результатов анализа.
- Для получения дополнительной информации о предупреждениях и мерах предосторожности, см. приложение Б.
- О любом серьезном инциденте, произошедшем с устройством необходимо сообщить производителю и компетентному органу государства-члена ЕС, в котором находится пользователь и/или пациент.
- Паспорт безопасности относится к паспорту безопасности (SDS). Пожалуйста, обращайтесь к местным торговым представителям или на сайт marketing@szyhlo.com. По запросу SDS будет предоставлен по электронной почте.

Работа с реагентами

- Реагенты не должны использоваться после указанного срока годности.
- Избегайте образования пузырьков при работе со всеми реагентами.
- Реагенты в упаковке готовы к использованию.
- Осторожно растворите содержимое каждого флакона калибратора, добавив ровно 1,0 мл дистиллированной или деионизированной воды. Оставьте на 15 минут в закрытом состоянии для восстановления. Тщательно перемешайте и не допускайте образования пузырьков.
- Калибраторы должны быть измерены в течение 30 минут после растворения, в противном случае они должны храниться в замороженном виде.

Стабильность разведенного калибратора:
2-8°C: 12 часов;
20-25°C: 90 минут;
-20°C: 28 дней;
Процесс заморозки калибратора возможен не более одного раза.

- Не смешивайте реагенты внутри набора реагентов или между наборами реагентов.
- Перед загрузкой набора реагентов iFlash в систему повторно взвесьте микрочастицы, слегка перевернув пакет с реагентом. Визуально проверьте флакон, чтобы убедиться в том, что микрочастицы ресуспендированы. Если микрочастицы все еще прилипают к флакону, продолжайте переворачивать флакон до тех пор, пока микрочастицы не будут полностью ресуспендированы. Если микрочастицы не ресуспендируются, не используйте их.
- Дополнительную информацию о мерах предосторожности при обращении с реагентами во время работы системы см. в инструкции по эксплуатации системы iFlash.

Хранение и стабильность
Хранение

- Хранить при температуре 2-8°C в вертикальном положении.
- Набор следует использовать сразу после извлечения из хранилища при температуре 2-8°C. Реагент не следует замораживать.

Стабильность

- Невскрытые упаковки сохраняют стабильность при температуре 2-8°C: до указанного срока годности.
- Вскрытые упаковки сохраняют стабильность при температуре 2-8°C: 56 дней.
- Упаковки, находящиеся на борту: 56 дней.

Взятие и подготовка образцов

- Рекомендуемый образец - сыворотка.
- Перед проведением процедуры центрифугирования убедитесь, что в образцах сыворотки крови полностью сформировался сгусток. Для пациентов, проходящих лечение гепарином (антикоагулянтом), время образования сгустка в образцах сыворотки должно быть увеличено.
- Центрифугируйте образцы.
- Образцы могут храниться при комнатной температуре (20-25°C) в течение 8 часов.
- Образцы могут храниться при температуре 2-8°C в течение 24 часа.
- Образцы могут храниться при температуре -20°C в течение 90 дней.
- Замороженные образцы необходимо тщательно перемешать после оттаивания.
- Образцы рекомендуется замораживать не более чем 1 раз.
- Центрифугируйте образцы с липидным слоем на верхней части и переносите только очищенный образец без липемического материала.
- При наличии сгустков фибрина и клеточного материала или после замораживания-размораживания образцы перед испытанием следует центрифугировать.
- Перед анализом убедитесь, что остатки фибрина и клеточного вещества удалены.
- Используйте с осторожностью при работе с образцами пациентов во избежание перекрестного загрязнения.
- Не используйте термически инактивированные образцы.
- Перед измерением убедитесь, что образцы пациента, калибраторы и контроль находятся при температуре окружающей среды (20-25°C).
- Другие типы пробирок для сбора образцов пока не исследовались этим методом.
- Тип пробирки для сбора образцов должен оставаться неизменным на протяжении всего процесса оценки мониторинга пациента или оценки серийных образцов.
- Характеристики тестирования образцов жидкости человеческого тела (кроме сыворотки/плазмы) или аутопсии пока не уточнены. Прибор не способен проверять различные типы образцов, поэтому оператор должен использовать соответствующие типы образцов для тестирования.

Процедура анализа

- Подробную информацию о подготовке системы см. в инструкции по эксплуатации системы или в интерактивной справочной системе.
- Параметры конкретного теста, сохраненные в штрихкоде на упаковке с реагентом, считываются автоматически. Если штрих-код

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

не удается считать, введите порядковые номера вручную.
- Загрузите реагент. Микрочастицы должны быть полностью суспендированы перед загрузкой реагента.
- Перед тестированием прибор автоматически ресуспендирует микрочастицы, чтобы они хорошо перемешались.
- При необходимости выполните калибровку.
- Поместите калибраторы CAL1, CAL2, CAL3, в стойку для калибраторов в зоне образца. Держите калибраторы открытыми только во время калибровки.
- Сделайте калибровку, а затем сделайте пробный тест с помощью программного обеспечения iFlash.
- Загрузите образцы (для каждого определения необходимо 5 мкл образца в дополнение к емкости для образца и мертвому объему системы).
- Нажмите кнопку RUN, система iFlash автоматически выполнит все функции и подсчитает результаты.

Калибровка

- Прослеживаемость: Этот анализ был стандартизирован с помощью внутреннего стандарта YHLO для NSE.
- Каждый набор реагентов iFlash снабжен этикеткой с QR-кодом, содержащей информацию о калибровке конкретной партии реагентов.
- Чтобы выполнить калибровку iFlash-NSE, проведите дублирование тестов CAL1, CAL2 и CAL3, получив RLU от значения отсечки.
- После того как калибровка принята и сохранена, все последующие образцы можно тестировать без дополнительной калибровки:
  - Через 56 дней при использовании той же партии реагентов.
  - Используется набор реагентов с новым номером партии.
  - Органы управления находятся вне зоны действия.
  - Требуется в соответствии с действующими нормами.

Диапазон измерения
0.1-400 нг/мл
Значения ниже нижнего предела диапазона измерений представлены как <0.1 нг/мл. Значения, превышающие верхний предел диапазона измерений, представляются как >400 нг/мл.

Разбавление
Образцы с концентрацией NSE, превышающей диапазон измерений, можно разбавить разбавителем для образцов. Максимальный коэффициент разбавления составляет 1:10, либо автоматически анализатором, либо вручную.
После ручного разбавления умножьте результат на коэффициент разбавления.
После разбавления анализатором программное обеспечение автоматически учитывает разбавление при расчете концентрации образца.

Контроль качества

Для контроля качества рекомендуются YHLO NSE Контроль, EVER-BLUE NSE Контроль. Кроме того, можно использовать другие коммерчески доступные материалы контроля качества с не менее чем двумя уровнями аналита, проверенными в лаборатории.
Контроли для разных уровней должны проводиться индивидуально не реже одного раза в 24 часа, когда тест используется, один раз для каждого набора реагентов и после каждой калибровки или в соответствии с местными правилами, инструкциями или требованиями аккредитации и требованиями контроля качества лаборатории пользователя. Следуйте инструкциям по обращению и хранению материалов для контроля качества. Каждая лаборатория должна установить свои собственные целевые значения и допустимые диапазоны для обеспечения надлежащей работы. Результаты контроля качества, выходящие за пределы допустимых диапазонов, могут указывать на недействительность результатов теста, в этом случае можно предпринять следующие действия:
- Убедитесь, что срок годности материалов не истек.
- Убедитесь, что было проведено необходимое техническое обслуживание.
- Убедитесь, что анализ был проведен в соответствии с инструкцией по применению.
- Повторно проведите анализ со свежими образцами контроля качества.

При необходимости обратитесь за помощью к местному поставщику услуг технической поддержки или дистрибьютору.

Результат

Расчет
Система iFlash использует 4-параметрический метод подгонки данных к логистической кривой для построения калибровочной кривой и автоматического расчета концентрации аналита в каждом образце.
Результаты выдаются в нг/мл.

Ожидаемые значения
Исследование анализа iFlash- NSE на образцах от 150 внешне здоровых людей дало следующий результат (пг/мл): < 16.3 нг/мл (95-й процентиль)

В соответствии с рекомендациями каждая лаборатория устанавливает свой ожидаемый референсный диапазон для рассматриваемой группы

Ограничения
- Анализ iFlash-NSE предназначен только для определения NSE в сыворотке крови человека. Он не был валидирован для использования на плазме крови.
- Если результаты не согласуются с клиническими данными, предлагается провести дополнительное тестирование для подтверждения результата.
- В диагностических целях результаты следует интерпретировать в свете общей клинической картины пациента, включая симптомы и результаты клинической истории.
- Образцы, содержащие видимый уровень NSE до 100000 нг/мл, не проявляли эффекта захвата в анализе iFlash-NSE.
- На анализ не влияют (разница менее 10%) иктеричность (билирубин≤40 мг/дл), липемия (триглицериды≤1500 мг/дл), общий белок сыворотки крови (≤10 г/дл).
- Гемолиз влияет, поскольку эритроциты содержат NSE.
- Вмешательства со стороны ревматоидного фактора не наблюдалось до концентрации 2000 МЕ/мл.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Нейронспецифическая энолаза (NSE) iFlash

- Вмешательства со стороны HAMA не наблюдалось вплоть до концентрации 600 нг/мл.
- Вмешательства со стороны ANA не наблюдалось вплоть до концентрации 500 произвольных единиц /мл.

Функциональные характеристики
Ниже приведены репрезентативные эксплуатационные характеристики, результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться.

Прецизионность
Прецизионность iFlash-NSE определялись в соответствии с требованиями EP05-A3 CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): тест в течение 5 дней, в 3 местах, 3 прогона в день, 2 повтора в каждом прогоне. Результаты исследования представлены ниже:

Образец	Среднее значение (нг/мл)	Повторяемость		Воспроизводимость	
		Стандартное отклонение (нг /мл)	коэффициента вариации %	Стандартное отклонение (нг /мл)	коэффициента вариации %
1	15.96	0.541	3.39%	1.047	6.56%
2	80.94	2.160	2.67%	3.934	4.86%
3	289.43	7.684	2.65%	13.398	4.63%
КК1	10.72	0.376	3.51%	0.650	6.07%
КК2	45.79	1.404	3.07%	2.945	6.43%

Аналитическая чувствительность

Предел обнаружения фона, предел обнаружения и предел количественного определения были определены в соответствии с требованиями CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP17-A2.
Предел обнаружения фона = 0.03 нг/мл
Предел обнаружения = 0.1 нг/мл
Предел количественного определения = 0.5 нг/мл

Диапазон линейности
0.1-400 нг/мл
Линейность определялась в соответствии с требованиями CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP6-A.

Аналитическая специфичность
Аналитическую специфичность анализа iFlash-NSE оценивали с помощью CYFRA 21-1 и неспецифической нейрональной энолазы.

вариант	концентрация	
CYFRA 21-1	100 мкг/мл	
Неспецифическая нейрональная энолаза	500 мкг/мл	

Были протестированы следующие противораковые препараты, вмешательства в анализ не обнаружено.

препарат	концентрация
Адриамицин	75 мкг/мл
Циклофосфамид	1000 мкг/мл
Цисплатин	250 мкг/мл
5-Фторурацил	500 мкг/мл
Метотрексат	1500 мкг/мл
Карбоплатин	1000 мкг/мл
Паклитаксел	5.5 мкг/мл
Этопозид	400 мкг/мл
цитозинарабинозид	30 мкг/мл
Тамоксифен	50 мкг/мл
Винбластина сульфат	500 мкг/мл
Митомицин-С	100 мкг/мл
Раковый антиген 125 (CA 125)	500 Ед/мл
Раковый антиген 15-3 (CA-15-3)	500 Ед/мл
Раковый антиген 19-9 (CA 19-9)	500 Ед/мл
Хорионический гонадотропин (HCG)	1000 МЕ/мл
Раково-эмбриональный антиген (CEA)	500 Ед/мл

Клинические показатели

Было проведено сравнение анализатора iFlash-NSE (y) с коммерчески доступным анализом NSE (x) на клинических образцах, и кривая была подогнана с помощью линейной регрессии (регрессия Пассинга-Баблока).
y = 1.014x + 0.104
T = 0.983
Концентрация образца: 0.28-372.2 нг/мл
Количество измеренных образцов: 110

Краткая информация о безопасности и производительности

Краткая информация о безопасности и производительности доступна на сайте https://ec.europa.eu/tools/eudamed.

Использованная литература

1. Genet SAAM, Visser E, et al. Correction of the NSE concentration in hemolyzed serum samples improves its diagnostic accuracy in small-cell lung cancer. Oncotarget. 2020;11(27):2660-68.
2. Zha Z, Li D, et al. Neuron specific enolase promotes tumor metastasis by activating the Wnt/β-catenin pathway in small cell lung cancer. Transl Oncol. 2021;14(4):101039.
3. Xia X, Li K, et al. Predictive value of neuron-specific enolase, neutrophil-to-lymphocyte-ratio and lymph node metastasis for distant metastasis in small cell lung cancer. Clin Respir J. 2020;14(11):1060-6.
4. Huang Z, Xu D, et al. Pro-gastrin-releasing peptide and neuron-specific enolase: useful predictors of response to chemotherapy and survival in patients with small cell lung cancer. Clin Transl Oncol. 2016;18(10):1019-25.
5. Huang L, Zhou JG, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of serum neuron-specific enolase for early small cell lung cancer screening. Oncotarget. 2017;8(38):64358-72.
6. Lee H, Park SD, et al. Algorithm using Neuron-Specific Enolase and Pro-Gastrin-Releasing Peptide to Increase the Diagnostic Accuracy for Small Cell Lung
Cancer. Ann Lab Med. 2021;41(3):339-41.
7. Zhou M, Wang Z, et al. Neuron-specific enolase and response to initial therapy are important prognostic factors in patients with small cell lung cancer. Clin
Transl Oncol. 2017;19(7):865-73.
8. Tian Z, Liang C, et al. Prognostic value of
neuron-specific enolase for small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. World J Surg Oncol. 2020;18(1):116.
9. Liu X, Zhang W, et al. The prognostic value of the serum neuron specific enolase and lactate dehydrogenase in small cell lung cancer patients receiving first-line platinum-based chemotherapy. Medicine (Baltimore). 2017;96(46):e8258.

Shenzhen YHLO Biotech Co., Ltd.,
Building 1, YHLO Biopark, Baolong 2nd Road, Baolong Subdistrict, Longgang District, Shenzhen, Guangdong, 518116, Китай
Тел.: +86-0755-26473359

Шанхай Интернешнл Холдинг Корп., ГмбХ (Европа). Эйфештрассе 80, 20537 Гамбург, Германия

Приложение А

Аббревиатура	Объяснение
REF	Каталожный номер (артикул)

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Нейронспецифическая энолаза (NSE) iFlash

CAL	Калибратор
R	Реагент
Σ	Содержит количество <n> тестов
SYSTEM	Анализаторы/приборы, на которых можно использовать реагенты
	Производитель
EC REP	Уполномоченный представитель в Европейском сообществе
	Импортер
CE 2797	Маркировка соответствия CE с идентификационным номером нотифицированного органа
	Осторожно
	Ознакомьтесь с инструкцией по применению
IVD	Для диагностики In vitro
LOT	Номер лота
CN	Страна-производитель, дата изготовления
UDI	Уникальный идентификатор устройства
	Срок годности
8℃ 2℃	Температурный лимит
	Биологический риск
GHS07	Изображения для предупреждения
	Этой стороной вверх

Приложение Б

- Опасный компонент: 0,08% ProClin 300 (реакционная масса из: 5-хлор-2-метил-4-изотиазолин-3-она [EC № 247-500-7] и 2-метил-2H-изотиазол-3-она [EC № 220-239-6] (3:1))
- Сигнальное слово: Предупреждение
- Заявления об опасности:
  H317: Может вызвать аллергическую реакцию кожи.
- Предупреждающие заявления:
- P261: Избегайте вдыхания пыли/паров/газа/тумана/паров/спрея.
- P280: Надевайте защитные перчатки.
- P362+P364: Снимите загрязненную одежду и постирайте ее перед повторным использованием.
- P333+P313: При появлении раздражения кожи или сыпи: обратитесь к врачу.
- P321: Немедленно обратитесь за помощью к врачу.
- P501: Утилизируйте содержимое/контейнер в соответствии с местными/региональными/национальными/международными правилами.

Версия: 05, 2024-01-12

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Общий ПСА (Total PSA) iFlash

REF	C86000-S	C86000	C86000-L
Σ	1×50 тестов/уп.	2×50 тестов/уп.	2×150 тестов/уп.
Системы:	iFlash 3000-C; iFlash 1800-A; iFlash 1200-A; iFlash 9000-A		
IVD	Для диагностики in vitro		

CE 2797

Название
Общий ПСА (Total PSA) iFlash

Уникальный идентификатор устройства
GMN:692591270097HS

Предполагаемое использование
Анализ iFlash-Total PSA – это хемилюминесцентный иммуноферментный анализ с парамагнитными частицами (CLIA) для количественного определения общего ПСА в сыворотке и плазме крови человека, взятых у лиц с подозрением на рак простаты с помощью автоматизированного хемилюминесцентного иммуноферментного анализатора. Анализ iFlash-Total PSA предназначен для использования специалистами лабораторий в качестве вспомогательного средства при диагностике рака предстательной железы наряду с другими клиническими методами.

Описание и объяснение
Простат-специфический антиген (ПСА) — это белок массой 33 кД, синтезируемый в эпителиальных клетках предстательной железы. Он представляет собой сериновую протеазу, относящуюся к подгруппе калликреинов.[1] ПСА содержится в сыворотке крови преимущественно в трех различных молекулярных формах: свободный ПСА (молекулярная масса 30 кД), связанный с альфа-2-макроглобулином (молекулярная масса 780 кД) и связанный с альфа-анти-химотрипсином (молекулярная масса 90 кД).[2]
Тест на ПСА позволяет врачам обнаружить рак простаты, пока он еще маленький, низкодифференцированный и локализованный.[3] Тест на ПСА эффективно снижает смертность от рака простаты.[4] Руководство Европейской ассоциации урологов (EAU) рекомендует предлагать раннее тестирование на ПСА хорошо информированным мужчинам с повышенным риском рака простаты.[5]
ПСА является простатоспецифическим, но не специфичным для рака простаты, а также повышается при других заболеваниях простаты (простатит, доброкачественная гиперплазия предстательной железы), и при диагностических процедурах, а также при некоторых физиологических процессах. Общий ПСА при значениях <2 нг/мл и >10 нг/мл имеет высокий уровень специфичности, а значение >10 нг/мл также обладает высокой чувствительностью в выявлении рака простаты, и в этот момент данные значения представляют собой оптимальный режим для последующего лечения.[3]
В ряде исследований было обнаружено, что % свободного ПСА (FPSA) у пациентов с раком простаты значительно ниже, чем у пациентов с доброкачественными заболеваниями или нормальным контролем. Было доказано, что соотношение FPSA/TPSA повышает чувствительность и специфичность диагностики рака простаты [6].

Принцип анализа
Анализ iFlash-Total PSA – это сэндвич-иммуноферментный анализ с использованием прямого хемилюминометрического метода.

- Инкубация: Общий ПСА в образце реагирует с покрытыми антителами против общего ПСА парамагнитными микрочастицами и конъюгатом антител против общего ПСА, меченным акридиновым эфиром, образуя сэндвич-комплекс.
- Промывка: под воздействием магнитного поля магнитные частицы прилипают к стенкам реакционного сосуда, а несвязанные материалы смываются промывочным буфером.
- Запуск и измерение сигнала: В реакционную смесь добавляются пре-триггерный и триггерный раствор. Результирующая хемилюминесцентная реакция измеряется в относительных световых единицах (ОЕО или RLU).
- Существует прямая зависимость между количеством общего ПСА в образце и количеством ОЕО, определяемых оптической системой iFlash.
- Результаты определяются по калибровочной кривой, которая строится с помощью трехточечной калибровки и эталонной кривой, полученной из QR-кода реагента.

Реагенты

Компонент	1×50 тестов/уп.	2×50 тестов/уп.	2×150 тестов/уп.	Содержимое
R1	1 упаковка, 3,5 мл на упаковку	2 упаковки, 3,5 мл на упаковку	2 упаковки, 8,5 мл на упаковку	Антитела против общего ПСА, покрытые парамагнитными микрочастицами (мышь, 0,1 мг/мл), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.
R2	1 упаковка, 4,0 мл в упаковке	2 упаковки по 4,0 мл в упаковке	2 упаковки по 7,8 мл в упаковке	Конъюгат антител против общего ПСА с акридиновым эфиром (мышь, 0,05 мкг/мл), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.
CAL1	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	Калибратор 1, буфер TRIS с белковым стабилизатором (BSA), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.
CAL2	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	Калибратор 2, общий белок PSA (человеческий) в буфере TRIS со стабилизатором белка (BSA), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.
CAL3	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	Калибратор 3, общий белок PSA (человеческий) в буфере TRIS со стабилизатором белка (BSA), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.

Необходимые (но не поставляемые в комплекте материалы)

REF	C89999/C89959/C89949, Пре-триггерный раствор (1x): раствор перекиси водорода.
REF	C89998/C89958/C89948, Триггерный раствор (1x): раствор гидроксида натрия.
REF	C89997, Промывочный буфер (1x): фосфатно-буферный солевой раствор.
REF	C80001, Промывочный буфер (10x): фосфатно-буферный солевой раствор.
REF	C6100, Реакционный сосуд.
REF	ZCC058, Мультиконтроль опухолевых маркеров.
REF	CC816, Мультиконтроль опухолевых маркеров.

Система
Реагенты 1×50 тестов/уп. и 2×50 тестов/уп. применяются для хемилюминесцентного иммуноанализатора: iFlash 3000-C, iFlash 1200-A, iFlash 1800-A и iFlash 9000 CLIA-анализатора: iFlash 9000-A.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

2×150 тестов/уп. применяется к CLIA-анализатору iFlash 9000: iFlash 9000-A.

Предупреждения и меры предосторожности

- Ни один из известных методов испытаний не может дать полной гарантии того, что продукты, полученные из биологических источников (человеческих/животных/микробных), не передадут инфекцию. Поэтому все биологические материалы следует рассматривать как потенциально инфекционные.
- Соблюдайте обычные меры предосторожности, необходимые для работы со всеми лабораторными реагентами.
- Утилизация всех отходов должна осуществляться в соответствии с местными правилами.
- Надевайте перчатки при работе с образцами и реагентами.
- Очистите и продезинфицируйте все пролитые образцы или реагенты используя подходящее дезинфицирующее средство.
- Триггерный раствор содержит гидроксид натрия (NaOH), следует избегать попадания в глаза.
- Все сотрудники лаборатории, использующие данный продукт, должны быть соответствующим образом обучены методам автоматизированного иммуноферментного анализа и использовать соответствующие лабораторные и индивидуальные средства защиты при работе с данным набором, а также использовать данный продукт в соответствии с маркировкой. Весь лабораторный персонал, использующий этот набор, должен быть также обучен и ознакомлен с интерпретацией результатов анализа.
- Для получения дополнительной информации о предупреждениях и мерах предосторожности, см. приложение Б.
- О любом серьезном инциденте, произошедшем с устройством необходимо сообщить производителю и компетентному органу государства-члена ЕС, в котором находится пользователь и/или пациент.
- Паспорт безопасности относится к паспорту безопасности (SDS). Пожалуйста, обращайтесь к местным торговым представителям или на сайт marketing@szyhlo.com. По запросу SDS будет предоставлен по электронной почте.

Работа с реагентами

- Реагенты не должны использоваться после указанного срока годности.
- Избегайте образования пузырьков при работе со всеми реагентами.
- Реагенты и калибраторы в упаковке готовы к использованию.
- Сразу после калибровки закройте флаконы с калибраторами и храните при температуре 2-8°C.
- Не смешивайте реагенты внутри набора реагентов или между наборами реагентов.
- Перед загрузкой набора реагентов iFlash-Общий ПСА в систему повторно взвесьте микрочастицы, слегка перевернув пакет с реагентом. Визуально проверьте флакон, чтобы убедиться в том, что микрочастицы ресуспендированы. Если микрочастицы все еще прилипают к флакону, продолжайте переворачивать флакон до тех пор, пока микрочастицы не будут полностью ресуспендированы. Если микрочастицы не ресуспендируются, не используйте их.
- Дополнительную информацию о мерах предосторожности при обращении с реагентами во время работы системы см. в инструкции по эксплуатации системы iFlash.

Хранение и стабильность

Хранение

- Хранить при температуре 2-8°C в вертикальном положении.
- Набор следует использовать сразу после извлечения из хранилища при температуре 2-8°C.
- Реагент не следует замораживать.

Стабильность

- Невскрытые упаковки сохраняют стабильность при температуре 2-8°C: до указанного срока годности.
- Вскрытые упаковки сохраняют стабильность при температуре 2-8°C: 56 дней.
- Упаковки находящиеся на борту: 56 дней.

Взятие и подготовка образцов

- Рекомендуемые образцы - сыворотка или плазма (гепарин лития, K2-EDTA и гепарин натрия).
- Перед проведением процедуры центрифугирования убедитесь, что в образцах сыворотки крови полностью сформировался сгусток. Для пациентов, проходящих лечение гепарином (антикоагулянтом), время образования сгустка в образцах сыворотки должно быть увеличено.
- Центрифугируйте образцы.
- Образцы могут храниться при комнатной температуре (20-25°C) в течение 24 часов.
- Образцы могут храниться при температуре 2-8°C в течение 5 дней.
- Образцы могут храниться при температуре -20°C в течение 90 дней.
- Замороженные образцы необходимо тщательно перемешать после оттаивания.
- Образцы предлагается замораживать не более одного раза.
- Перенесите только очищенный образец без липемического материала, если центрифугированные образцы имеют липидный слой сверху.
- При наличии сгустков фибрина и клеточного материала или после замораживания-размораживания образцы перед испытанием следует центрифугировать.
- Перед анализом убедитесь, что остатки фибрина и клеточного вещества удалены.
- Используйте с осторожностью при работе с образцами пациентов во избежание перекрестного загрязнения.
- Не используйте термически инактивированные образцы.
- Перед измерением убедитесь, что образцы пациента, калибраторы и контроль находятся при температуре окружающей среды (20-25°C).
- Другие типы пробирок для сбора образцов пока не исследовались этим методом.
- Тип пробирки для сбора образцов должен оставаться неизменным на протяжении всего процесса оценки мониторинга пациента или оценки серийных образцов.
- Характеристики тестирования образцов жидкости человеческого тела (кроме сыворотки/плазмы) или аутопсии пока не уточнены. Прибор не способен проверять различные типы образцов, поэтому оператор должен использовать соответствующие типы образцов для тестирования.

Процедура анализа

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

- Подробную информацию о подготовке системы см. в инструкции по эксплуатации системы или в интерактивной справочной системе.
- Информация о реагентах автоматически считывается по штрих-коду на флаконах с реагентами. Если штрих-код не считывается, введите порядковый номер вручную.
- Загрузите реагент. Микрочастицы должны быть полностью суспендированы перед загрузкой реагента.
- Перед тестированием прибор автоматически ресуспендирует микрочастицы, чтобы они хорошо перемешались.
- При необходимости выполните калибровку.
- Поместите калибраторы CAL1, CAL2 и CAL3 в стойку для калибраторов в зоне образца. Держите калибраторы открытыми только во время калибровки.
- Сделайте калибровку, а затем сделайте пробный тест с помощью программного обеспечения iFlash.
- Загрузите образцы (для каждого определения необходимо 10 мкл образца в дополнение к емкости для образца и мертвому объему системы).
- Нажмите кнопку RUN, система iFlash автоматически выполнит все функции и подсчитает результаты.

Калибровка

- Прослеживаемость: Данный анализ был стандартизирован по международному стандарту ВОЗ Простат-специфический антиген (человека) (общий: PSA-ACT + свободный PSA), код NIBSC: 17/100.
- Каждый набор реагентов iFlash-Total PSA снабжен этикеткой с QR-кодом, содержащей информацию о калибровке конкретной партии реагентов.
- Чтобы выполнить калибровку iFlash-Total PSA, проведите в двух экземплярах тесты CAL1, CAL2 и CAL3, и предопределенная мастер-кривая будет адаптирована к анализатору.
- После того как калибровка iFlash-Total PSA принята и сохранена, все последующие образцы можно тестировать без дополнительной калибровки:
  - Через 56 дней при использовании той же партии реагентов.
  - Используется набор реагентов с новым номером партии.
  - Органы управления находятся вне зоны действия.
  - Требуется в соответствии с действующими нормами.

Диапазон измерения
0,01-100 нг/мл
Значения ниже нижнего предела диапазона измерений представлены как <0,01 нг/мл. Значения, превышающие верхний предел диапазона измерений, представляются как >100 нг/мл.

Разбавление
Образцы с концентрацией общего ПСА выше диапазона измерения можно разбавить разбавителем для образцов. Максимальный коэффициент разбавления составляет 1:5, либо автоматически анализатором, либо вручную.

После ручного разбавления умножьте результат на коэффициент разбавления.
После разбавления анализатором программное обеспечение автоматически учитывает разбавление при расчете концентрации образца.

Контроль качества

Для контроля качества рекомендуется использовать YHLO Tumor Marker Multi Control, EVER-BLUE Tumor Marker Multi Control. Кроме того, можно использовать другие коммерчески доступные материалы для контроля качества, содержащие не менее двух уровней аналитов, которые были проверены лабораторией.
Контроли для разных уровней должны проводиться индивидуально не реже одного раза в 24 часа, когда тест используется, один раз для каждого набора реагентов и после каждой калибровки или в соответствии с местными правилами, инструкциями или требованиями аккредитации и требованиями контроля качества лаборатории пользователя. Следуйте инструкциям по обращению и хранению материалов для контроля качества. Каждая лаборатория должна установить свои собственные целевые значения и допустимые диапазоны для обеспечения надлежащей работы. Результаты контроля качества, выходящие за пределы допустимых диапазонов, могут указывать на недействительность результатов теста, в этом случае можно предпринять следующие действия:

- Убедитесь, что срок годности материалов не истек.
- Убедитесь, что было проведено необходимое техническое обслуживание.
- Убедитесь, что анализ был проведен в соответствии с инструкцией по применению.
- Повторно проведите анализ со свежими образцами контроля качества.

При необходимости обратитесь за помощью к местному поставщику услуг технической поддержки или дистрибьютору.

Результат

Расчет
Система iFlash использует 4-параметрический метод подгонки данных к логистической кривой для построения калибровочной кривой и автоматического расчета концентрации аналита в каждом образце.
Результаты выдаются в нг/мл.

Ожидаемые значения
Исследование анализа iFlash-Total PSA на образцах 630 внешне здоровых мужчин разных возрастных групп дало следующий результат:

Возраст	Кол-во	95-й процентиль (нг/мл)
<40	121	1.39
40-49	122	2.05
50-59	124	3.24
60-69	135	4.22
≥70	128	4.52
Всего	630	4

В соответствии с рекомендациями каждая лаборатория устанавливает свой ожидаемый референсный диапазон для рассматриваемой группы.

Ограничения

- Набор iFlash-Total PSA предназначен только для определения общего ПСА в сыворотке или плазме крови человека (литий-гепарин,

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

K2-EDTA и гепарин натрия). Он не был валидирован для использования в плазме с другими типами антикоагулянтов.

- Если результаты не согласуются с клиническими данными, предлагается провести дополнительное тестирование для подтверждения результата.
- В диагностических целях результаты следует интерпретировать в свете общей клинической картины пациента, включая симптомы и результаты клинической истории.
- Образцы с видимым уровнем общего ПСА, достигающим 17 000 нг/мл, не проявляли эффекта захвата в анализе iFlash-Total PSA.
- На анализ не влияют (разница менее 10%) иктеричность (билирубин≤65 мг/дл), гемолиз (гемоглобин ≤2000 мг/дл), липемия (триглицериды≤1500 мг/дл) и общий белок сыворотки (≤12 г/дл).
- Вмешательства со стороны ревматоидного фактора не наблюдалось до концентрации 2000 МЕ/мл.
- Вмешательства со стороны HAMA не наблюдалось вплоть до концентрации 600 нг/мл.
- Вмешательства со стороны ANA не наблюдалось вплоть до концентрации 500 произвольных единиц/мл.

Функциональные характеристики
Ниже приведены репрезентативные эксплуатационные характеристики, результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться.

Прецизионность
Прецизионность определялась с помощью iFlash-Total PSA, клинических образцов и контролей в соответствии с EP05-A3 CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): тест в течение 20 дней в 3 местах, 2 прогона в день, 2 повтора в каждом прогоне. Результаты исследования представлены ниже:

Образец	Среднее значение	Повторяемость		Воспроизводимость	
		Стандартное отклонение (нг/мл)	коэффициента вариации %	Стандартное отклонение (нг/мл)	коэффициента вариации %
1	3.88	0.097	2.50%	0.155	3.99%
2	24.86	0.500	2.01%	0.943	3.79%
3	68.33	1.061	1.55%	1.656	2.42%
КК1	5.82	0.128	2.20%	0.207	3.56%
КК2	17.22	0.419	2.43%	0.683	3.97%

Аналитическая чувствительность

Предел обнаружения фона, предел обнаружения и предел количественного определения были определены в соответствии с требованиями CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP17-A2.
Предел обнаружения фона = 0,005 нг/мл
Предел обнаружения = 0,01 нг/мл
Предел количественного определения = 0,03 нг/мл

Диапазон линейности
0,01-100 нг/мл
Линейность определялась в соответствии с требованиями CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP6-A.

Аналитическая специфичность
Аналитическая специфичность анализа iFlash-Total PSA была оценена с помощью PAP (КФ - Кислая фосфатаза).

Аналог	Концентрация	Перекрестная реакция
PAP	1000 нг/мл	0.05%

Эквимолярная реактивность совпадающих антител
Были протестированы образцы с одинаковой концентрацией общего ПСА и различным соотношением свободного ПСА и ПСА-АКТ, погрешность результатов теста не превышала ±15%.
Были протестированы следующие препараты и вещества, вмешательства в анализ не обнаружено.

Субстанция	Концентрация
Циклофосфамид	1000 мкг/мл
Цисплатин	225 мкг/мл
5-фторурацил	500 мкг/мл
Метотрексат	1000 мкг/мл
Карбоплатин	1000 мкг/мл
Этопозид	400 мкг/мл
Тамоксифен	50 мкг/мл
Митомицин	25 мкг/мл
Флутамид	1000 мкг/мл
Таксол	5.5 мкг/мл
Доксорубицин	75 мкг/мл
Альфа-фетопротеин	1000 нг/мл
Раковый антиген 125	500 Ед/мл
Раковый антиген 19-9	600 Ед/мл
РЭА	200 нг/мл
ХГЧ	1000 МЕ/мл

Клинические показатели

Было проведено сравнение анализатора iFlash-Total PSA (y) с коммерчески доступным анализом общего PSA (x) на клинических образцах, и кривая была подогнана с помощью линейной регрессии (регрессия Пассинга-Баблока).
y = 1,060 x - 0,103
T=0.995
Концентрация образца: 0,24-99,46 нг/мл
Количество измеренных образцов: 128

Краткая информация о безопасности и производительности

Краткая информация о безопасности и производительности доступна на сайте https://ec.europa.eu/tools/eudamed.

Использованная литература
1. Henttu P, Vihko P. Prostate-specific antigen and human glandular kallikrein: two kallikreins of the human prostate. Ann Med. 1994;26(3):157-64.
2. Christensson A, Laurell CB, Lilja H. Enzymatic activity of prostatic specific antigen and its reactions with extracellular serine protease inhibitors. European Journal of Biochemistry, 1990; 194: 755-63.
3. Prcic A, Begic E, Hiros M. Usefulness of Total PSA Value in Prostate Diseases Diagnosis. Acta Inform Med. 2016;24(3):156-61.
4. Schroeder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. Lancet. 2014;384:2027-35.
5. N. Mottet, R.C.N. van den Bergh, et al. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology.
2020.
6. Shore ND, Pieczonka CM, Henderson RJ, et al. A comparison of prostate health index, total PSA, %free PSA, and proPSA in a contemporary US population-The MiCheck-01 prospective trial. Urol Oncol. 2020;38(8):e1-e10.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Общий ПСА (Total PSA) iFlash

Shenzhen YHLO Biotech Co., Ltd.,
Building 1, YHLO Biopark, Baolong 2nd Road, Baolong Subdistrict, Longgang District, Shenzhen, Guangdong, 518116, Китай
Тел.: +86-0755-26473359

EC REP Шанхай Интернешнл Холдинг Корп., ГмбХ (Европа). Эйфештрассе 80, 20537 Гамбург, Германия

Приложение А

Аббревиатура	Объяснение
REF	Каталожный номер (артикул)
CAL	Калибратор
R	Реагент
Σ	Содержит количество <n> тестов
SYSTEM	Анализаторы/приборы, на которых можно использовать реагенты
	Производитель
EC REP	Уполномоченный представитель в Европейском сообществе
	Импортер
CE 2797	Маркировка соответствия CE с идентификационным номером нотифицированного органа
	Осторожно
	Ознакомьтесь с инструкцией по применению
IVD	Для диагностики In vitro
LOT	Номер лота
CN	Страна-производитель, дата изготовления
UDI	Уникальный идентификатор устройства
	Срок годности
2℃ 8℃	Температурный лимит
	Биологический риск
GHS07	Изображения для предупреждения
	Этой стороной вверх

Приложение Б:

- Опасный компонент: 0,05% ProClin 300 (реакционная масса из: 5-хлор-2-метил-4-изотиазолин-3-она [EC № 247-500-7] и 2-метил-2H-изотиазол-3-она [EC № 220-239-6] (3:1))
- Сигнальное слово: Предупреждение
- Заявления об опасности: H317: Может вызвать аллергическую реакцию кожи.
- Предупреждающие заявления: P261: Избегайте вдыхания пыли/паров/газа/тумана/паров/спрея.
- P280: Надевайте защитные перчатки.
- P362+P364: Снимите загрязненную одежду и постирайте ее перед повторным использованием.
- P333+P313: При появлении раздражения кожи или сыпи: обратитесь к врачу.
- P321: Немедленно обратитесь за помощью к врачу.
- P501: Утилизируйте содержимое/контейнер в соответствии с местными/региональными/национальными/международными правилами.

Версия: 04, 2024-01-12

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Прокальцитонин (PCT) iFlash

REF	C86317	C86039	C86039-L
Σ	1×50 тестов/уп.	2×50 тестов/уп.	2×150 тестов/уп.
Системы:	iFlash 3000-C; iFlash 1800-A; iFlash 1200-A; iFlash 9000-A		
IVD	Для диагностики in vitro		

CE 2797

Название
Прокальцитонин (PCT) iFlash

Уникальный идентификатор устройства
GMN: 692591270050GY

Предполагаемое использование
Анализ iFlash-PCT - это хемилюминесцентный иммуноферментный анализ с парамагнитными частицами (CLIA) для количественного определения прокальцитонина (PCT) в сыворотке и плазме крови человека, взятых у лиц с подозрением или подтверждением клинических бактериальных инфекций, с использованием автоматизированного анализатора хемилюминесцентного иммуноферментного анализа. Анализ iFlash-PCT предназначен для использования медицинскими работниками или обученным персоналом в лаборатории в качестве вспомогательного средства для диагностики и мониторинга клинических бактериальных инфекций в сочетании с другими клиническими методами.

Описание и объяснение
Прокальцитонин (ПКТ) - это неактивный пропептид кальцитонина, который высвобождается С-клетками щитовидной железы, гепатоцитами и моноцитами периферической крови.[1] Поскольку ПКТ распадается путем протеолиза у людей с нормальным
У здоровых людей его уровень обычно не обнаруживается.[2] При тяжелых инфекциях, вызванных бактериями, грибками и паразитами R2, а также при сепсисе титры PCT в сыворотке крови могут повышаться.[3]
Клинические оценки показали, что PCT является отличным параметром для следующих применений:[3,4,5,6]

- Оценка степени тяжести и прогностического исхода системной инфекции, сепсиса и множественной органной недостаточности.
- Ранняя диагностика бактериальной и микотической инфекции и сепсиса.
- Дифференциальная диагностика между системной инфекцией и острым воспалительным заболеванием.
- Мониторинг пациентов с высоким риском развития инфекций, например, после операций или трансплантации органов, при иммунной супрессии или у пациентов с множественными травмами.
- Дифференциальная диагностика между бактериальной и вирусной инфекцией.
-

Принцип анализа
Анализ на PCT представляет собой сэндвич-иммуноанализ с использованием прямого хемилюминометрического метода.

- Инкубация: PCT в образце реагирует с парамагнитными микрочастицами, покрытыми анти-PCT, и конъюгатом анти-PCT, меченным акридиновым эфиром, образуя сэндвич-комплекс.
- Промывка: Под действием магнитного поля магнитные частицы адсорбируются на стенке реакционного сосуда, а несвязанные материалы смываются промывочным буфером.
- Запуск и измерение сигнала: В реакционную смесь добавляются пре-триггерный и триггерный раствор. Результирующая хемилюминесцентная реакция измеряется в относительных световых единицах (RLUs - OEO).
- Существует прямая зависимость между количеством PCT в образце и количеством RLU, определяемым оптической системой iFlash.
- Результаты определяются с помощью калибровочной кривой, которая формируется путем калибровки по 3 точкам, и эталонной кривой, предоставленной с помощью QR-кода реагента.

Реагенты

Компонент	1×50 тестов/уп.	2×50 тестов/уп.	2×150 тестов/уп.	Содержимое
R1	1 упаковка, 3,5 мл на упаковку	2 упаковки, 3,5 мл на упаковку	2 упаковки, 9,1 мл на упаковку	Парамагнитные микрочастицы, покрытые антителом Anti-PCT (мышь, 0,12 мг/мл), 3,5 мл/пакет; 0,08% ProClin 300 в качестве консерванта.
R2	1 упаковка, 4,0 мл в упаковке	2 упаковки по 4,0 мл в упаковке	2 упаковки по 8,8 мл в упаковке	Анти-ПКТ антитела, меченные акридиновым эфиром конъюгат (мышь, 0,182 мкг/мл); 4,0 мл/пакет; 0,1% ProClin 300 в качестве консерванта.
CAL1	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	Калибратор 1, 1 флакон, лиофилизированный порошок, буфер TRIS с белковым стабилизатором, 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.
CAL2	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	Калибратор 2, 1 флакон, лиофилизированный порошок, PCT (E.coli) в буфере TRIS со стабилизатором белка, 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.
CAL3	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	Калибратор 3, 1 флакон, лиофилизированный порошок, PCT (E.coli) в буфере TRIS со стабилизатором белка, 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.

Необходимые (но не поставляемые в комплекте материалы)

REF	C89999/C89959/C89949, Пре-триггерный раствор (1x): раствор перекиси водорода.
REF	C89998/C89958/C89948, Триггерный раствор (1x): раствор гидроксида натрия.
REF	C89997, Промывочный буфер (1x): фосфатно-буферный солевой раствор.
REF	C80001, Промывочный буфер (10x): фосфатно-буферный солевой раствор.
REF	C6100, Реакционный сосуд.
REF	C89911, разбавитель образцов: фосфатный буфер.
REF	ZCC036, PCT Контроль.
REF	CC820, Procalcitonin Контроль.

Система
Реагенты 1×50 тестов/уп. и 2×50 тестов/уп. применяются для хемилюминесцентного иммуноанализатора: iFlash 3000-C, iFlash 1200-A, iFlash 1800-A и iFlash 9000 CLIA-анализатора: iFlash 9000-A.
2×150 тестов/уп. применяется к CLIA-анализатору iFlash 9000: iFlash 9000-A.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Прокальцитонин (PCT) iFlash

Предупреждения и меры предосторожности

- Ни один из известных методов испытаний не может дать полной гарантии того, что продукты, полученные из биологических источников (человеческих/животных/микробных), не передадут инфекцию. Поэтому все биологические материалы следует рассматривать как потенциально инфекционные.
- Соблюдайте обычные меры предосторожности, необходимые для работы со всеми лабораторными реагентами.
- Утилизация всех отходов должна осуществляться в соответствии с местными правилами.
- Надевайте перчатки при работе с образцами и реагентами.
- Очистите и продезинфицируйте все пролитые образцы или реагенты используя подходящее дезинфицирующее средство.
- Триггерный раствор содержит гидроксид натрия (NaOH), следует избегать попадания в глаза.
- Все сотрудники лаборатории, использующие данный продукт, должны быть соответствующим образом обучены методам автоматизированного иммуноферментного анализа и использовать соответствующие лабораторные и индивидуальные средства защиты при работе с данным набором, а также использовать данный продукт в соответствии с маркировкой. Весь лабораторный персонал, использующий этот набор, должен быть также обучен и ознакомлен с интерпретацией результатов анализа.
- Для получения дополнительной информации о предупреждениях и мерах предосторожности, см. приложение Б.
- О любом серьезном инциденте, произошедшем с устройством необходимо сообщить производителю и компетентному органу государства-члена ЕС, в котором находится пользователь и/или пациент.
- Паспорт безопасности относится к паспорту безопасности (SDS). Пожалуйста, обращайтесь к местным торговым представителям или на сайт marketing@szyhlo.com. По запросу SDS будет предоставлен по электронной почте.

Работа с реагентами

- Реагенты не должны использоваться после указанного срока годности.
- Избегайте образования пузырьков при работе со всеми реагентами.
- Реагент в упаковке готов к использованию.
- Осторожно растворите содержимое каждого флакона калибратора, добавив ровно 1,0 мл дистиллированной или деионизированной воды. Оставьте на 15 минут в закрытом состоянии для восстановления. Тщательно перемешайте и не допускайте образования пузырьков.
- Калибраторы должны быть измерены в течение 30 минут после растворения, в противном случае они должны храниться в замороженном виде.
- Не смешивайте реагенты внутри набора реагентов или между наборами реагентов.
- Перед загрузкой набора реагентов iFlash в систему повторно взвесьте микрочастицы, слегка перевернув пакет с реагентом. Визуально проверьте флакон, чтобы убедиться в том, что микрочастицы ресуспендированы. Если микрочастицы все еще прилипают к флакону, продолжайте переворачивать флакон до тех пор, пока микрочастицы не будут полностью ресуспендированы. Если микрочастицы не ресуспендируются, не используйте их.
- Дополнительную информацию о мерах предосторожности при обращении с реагентами во время работы системы см. в инструкции по эксплуатации системы iFlash.

Хранение и стабильность

Хранение

- Хранить при температуре 2-8°C в вертикальном положении.
- Набор следует использовать сразу после извлечения из хранилища при температуре 2-8°C.
- Следует избегать замораживания реагента.

Стабильность

- Невскрытые упаковки сохраняют стабильность при температуре 2-8°C: до указанного срока годности.
- Вскрытые упаковки сохраняют стабильность при температуре 2-8°C: 56 дней.
- Упаковки, находящиеся на борту: 56 дней.

Взятие и подготовка образцов

- Рекомендуемые образцы - сыворотка или плазма (гепарин лития и гепарин натрия).
- Перед центрифугированием убедитесь, что в образцах сыворотки крови полностью сформировался сгусток. Для пациентов, проходящих лечение гепарином (антикоагулянтом), время образования сгустка в образцах сыворотки должно быть увеличено.
- Центрифугируйте образцы.
- Сыворотка, гепарин-литиевая плазма и гепарин-натрий могут храниться в течение 8 часов при температуре 20-25°C; при необходимости увеличения времени хранения образцы следует хранить при температуре 2-8°C. Сыворотка, гепарин-литиевая плазма и гепарин-натрий могут быть сохранены в течение 1 дня. Если необходимо продлить время хранения, храните образец при температуре -20°C.
- Замороженные образцы необходимо тщательно перемешать после оттаивания.
- Образцы рекомендуется замораживать не более чем 3 раз(а).
- Центрифугируйте образцы с липидным слоем на верхней части и переносите только очищенный образец без липемического материала.
- При наличии сгустков фибрина и клеточного материала или после замораживания-размораживания образцы перед испытанием следует центрифугировать.
- Перед анализом убедитесь, что остатки фибрина и клеточного вещества удалены.
- Используйте с осторожностью при работе с образцами пациентов во избежание перекрестного загрязнения.
- Не используйте термически инактивированные образцы.
- Перед измерением убедитесь, что образцы пациента, калибраторы и контроль находятся при температуре окружающей среды (20-25°C).
- Другие типы пробирок для сбора образцов пока не исследовались этим методом.
- Тип пробирки для сбора образцов должен оставаться неизменным на протяжении всего процесса оценки мониторинга пациента или оценки серийных образцов.
- Характеристики тестирования образцов жидкости человеческого тела (кроме сыворотки/плазмы) или аутопсии пока не уточнены. Прибор не способен проверять различные типы образцов, поэтому оператор

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

должен использовать соответствующие типы образцов для тестирования.

Процедура анализа

- Подробную информацию о подготовке системы см. в инструкции по эксплуатации системы или в интерактивной справочной системе.
- Параметры конкретного теста, сохраненные в штрихкоде на упаковке с реагентом, считываются автоматически. Если штрих-код не удается считать, введите порядковые номера вручную.
- Загрузите реагент. Микрочастицы должны быть полностью суспендированы перед загрузкой реагента.
- Перед тестированием прибор автоматически ресуспендирует микрочастицы, чтобы они хорошо перемешались.
- При необходимости выполните калибровку.
- Поместите калибраторы CAL1, CAL2, CAL3 в стойку для калибраторов в зоне образца. Держите калибраторы открытыми только во время калибровки.
- Сделайте калибровку, а затем сделайте пробный тест с помощью программного обеспечения iFlash.
- Загрузите образцы (для каждого определения необходимо 20 мкл образца в дополнение к емкости для образца и мертвому объему системы).
- Нажмите кнопку RUN, система iFlash автоматически выполнит все функции и подсчитает результаты.

Калибровка

- Прослеживаемость: Этот метод был стандартизирован с помощью внутреннего стандарта YHLO для PCT.
- Каждый набор реагентов iFlash снабжен этикеткой с QR-кодом, содержащей информацию о калибровке конкретной партии реагентов.
- Для выполнения калибровки системы iFlash необходимо выполнить испытание CAL1. CAL2, CAL3 в двух параллельных анализах, и предварительно определенная референсная калибровочная кривая адаптируется к анализатору.
- После того как калибровка принята и сохранена, все последующие образцы можно тестировать без дополнительной калибровки:
    - Через 56 дней при использовании той же партии реагентов.
    - Используется набор реагентов с новым номером партии.
    - Органы управления находятся вне зоны действия.
    - Требуется в соответствии с действующими нормами.

Диапазон измерения

0,03-100 нг/мл.
Значения ниже нижнего предела диапазона измерений представлены как <0,03 нг/мл. Значения, превышающие верхний предел диапазона измерений, представляются как >100 нг/мл.

Контроль качества

Для контроля качества рекомендуется использовать YHLO Procalcitonin Контроль, EVER-BLUE PCT Контроль. Кроме того, можно использовать другие коммерчески доступные материалы для контроля качества, содержащие не менее двух уровней аналитов, которые были проверены лабораторией.

Контроли для разных уровней должны проводиться индивидуально не реже одного раза в 24 часа, когда тест используется, один раз для каждого набора реагентов и после каждой калибровки или в соответствии с местными правилами, инструкциями или требованиями аккредитации и требованиями контроля качества лаборатории пользователя. Следуйте инструкциям по обращению и хранению материалов для контроля качества. Каждая лаборатория должна установить свои собственные целевые значения и допустимые диапазоны для обеспечения надлежащей работы. Результаты контроля качества, выходящие за пределы допустимых диапазонов, могут указывать на недействительность результатов теста, в этом случае можно предпринять следующие действия:

- Убедитесь, что срок годности материалов не истек.
- Убедитесь, что было проведено необходимое техническое обслуживание.
- Убедитесь, что анализ был проведен в соответствии с инструкцией по применению.
- Повторно проведите анализ со свежими образцами контроля качества.

При необходимости обратитесь за помощью к местному поставщику услуг технической поддержки или дистрибьютору.

Результат

Расчет

Система iFlash использует 4-параметрический метод подгонки данных к логистической кривой для построения калибровочной кривой и автоматического расчета концентрации аналита в каждом образце.
Результаты представлены в нг/мл.

Ожидаемые значения

Исследование анализа iFlash-PCT на образцах 227 внешне здоровых людей разных возрастных групп дало следующий результат:
< 0,05 нг/мл (95-й процентиль)

В соответствии с рекомендациями каждая лаборатория устанавливает свой ожидаемый референсный диапазон для рассматриваемой группы

Ограничения

- В диагностических целях результаты следует интерпретировать в свете общей клинической картины пациента, включая симптомы, результаты клинического анамнеза.
- Образцы, полученные от гепаринизированных пациентов, могут быть частично коагулированы, что может привести к ошибочным результатам из-за присутствия фибрина.
- Если результаты не согласуются с клиническими данными, предлагается провести дополнительное тестирование для подтверждения результата.
- Образцы, содержащие видимый уровень PCT до 500 нг/мл, не проявляли эффекта крючка в iFlash PCT assay.
- На анализ не влияют (разница менее 10%) иктеричность (билирубин≤25 мг/дл), гемолиз (гемоглобин ≤500 мг/дл), липемия (Интралипид≤1800 мг/дл) и общий белок в сыворотке крови (≤9 г/дл)

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Прокальцитонин (PCT) iFlash

- Вмешательства со стороны ревматоидного фактора не наблюдалось до концентрации 1000 МЕ/мл.
- Вмешательства со стороны HAMA не наблюдалось вплоть до концентрации 600 нг/мл.
- Вмешательства со стороны биотина до концентрации 30 нг/мл.

Функциональные характеристики
Ниже приведены репрезентативные эксплуатационные характеристики, результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться.

Прецизионность
Прецизионность iFlash-PCT определялась с помощью реагентов и контролей PCT. Три смешанные сыворотки с различными уровнями концентрации PCT и два качественных контрольных материала были протестированы с помощью iFlash-PCT.
Повторяемость и внутрилабораторная точность определялись в соответствии с требованиями EP5-A3 Института клинических и лабораторных стандартов CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute), согласно которым испытания проводятся в течение 20 дней с дублированием в каждом прогоне и двумя прогонами в день. Результаты исследования приведены ниже:

Образец	Среднее значение (нг/мл)	Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность	
		Стандартное отклонение (нг/мл)	коэффициента вариации %	Стандартное отклонение (нг/мл)	коэффициента вариации %
1	0.47	0.02	4.50%	0.05	9.79%
2	2.52	0.12	4.80%	0.21	8.44%
3	42.5	1.07	2.52%	1.34	3.15%
КК1	0.49	0.02	4.29%	0.04	7.42%
КК2	9.44	0.26	2.76%	0.33	3.45%

Воспроизводимость была подтверждена в соответствии с EP5-A3 CLSI, который проводил испытания в течение 5 дней на трех участках и 5 повторений в день на каждом участке, и вычислял процентный коэффициент вариации (%CV). Результаты исследования показаны ниже:

Образец	Среднее значение (нг/мл)	Воспроизводимость	
		Стандартное отклонение (нг/мл)	коэффициента вариации %
1	0.07	0.009	13.02%
2	0.49	0.03	5.5%
3	47.3	1.25	2.65%
КК1	0.58	0.03	5.50%
КК2	10.4	0.61	5.91%

Аналитическая чувствительность

Предел обнаружения фона, предел обнаружения и предел количественного определения были определены в соответствии с требованиями CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP17-A2.
Предел обнаружения фона = 0,02 нг/мл
Предел обнаружения = 0,03 нг/мл
Предел количественного определения = 0,05 нг/мл

Аналитическая специфичность
Была проведена оценка перекрестной реакции анализа iFlash-PCT. Нереактивный статус ПКТ каждого образца был проверен с помощью коммерческого анализа ПКТ.

Вариант	Концентрация (нг/мл)	перекрестная реактивность
Паратиреоидный гормон (PTH)	3,000	–
Катакальцин человека	30	–
Кальцитонин человека	10	–
Альфа-КГРП человека	10000	–
бета-КГРП человека	10000	–

Клинические показатели
Проведено сравнение анализа iFlash-PCT (y) с коммерческим анализом PCT (x) на клинических образцах, кривая построена с помощью линейной регрессии (Пассинга-Баблока).
y = 1.006x-0.00194
T= 0.974

Краткая информация о безопасности и производительности
Краткая информация о безопасности и производительности доступна на сайте https://ec.europa.eu/tools/eudamed.

Использованная литература

1. Kondo Y, Umemura Y, Hayashida K, et al. Diagnostic value of procalcitonin and presepsin for sepsis in critically ill adult patients: a systematic review and meta-analysis. J Intensive Care. 2019;7:22.
2. Dai J, Xia B, Wu X. Elevated plasma procalcitonin level predicts poor prognosis of ST elevation myocardial infarction in Asian elderly. Scand J Clin Lab Invest. 2018;78(1-2):49-54.
3. Yunus I, Fasih A, Wang Y. The use of procalcitonin in the determination of severity of sepsis, patient outcomes and infection characteristics. PLoS One. 2018;13(11):e0206527.
4. Hui-Heng L, Jun-Sheng W, Jin-Zhou L, et al. LPS induced PCT production via TLR-4/NF-κB passway:it is the difference of G-/G+ bacteremia rats. Cytokine. 2020;137:155317.
5. Reiner MM, Khoury WE, Canales MB, et al. Procalcitonin as a biomarker for predicting amputation level in lower extremity infections. The Journal of Foot and Ankle Surgery. 2017;56(3):484-91.
6. Mustafić S, Brkić S, Prnjavorac B, et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with sepsis. Medicinski Glasnik. 2018;15(2).

Shenzhen YHLO Biotech Co., Ltd.,
Building 1, YHLO Biopark, Baolong 2nd Road, Baolong Subdistrict, Longgang District, Shenzhen, Guangdong, 518116, Китай
Тел.: +86-0755-26473359

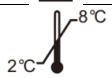
Шанхай Интернешнл Холдинг Корп., ГмбХ (Европа). Эйфештрассе 80, 20537 Гамбург, Германия

Приложение А

Аббревиатура	Объяснение
REF	Каталожный номер (артикул)
CAL	Калибратор
R	Реагент
Σ	Содержит количество <n> тестов
SYSTEM	Анализаторы/приборы, на которых можно использовать реагенты
	Производитель
EC REP	Уполномоченный представитель в Европейском сообществе

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Прокальцитонин (PCT) iFlash

	Импортер
CE 2797	Маркировка соответствия CE с идентификационным номером нотифицированного органа
	Осторожно
	Ознакомьтесь с инструкцией по применению
IVD	Для диагностики In vitro
LOT	Номер лота
CN	Страна-производитель, дата изготовления
UDI	Уникальный идентификатор устройства
	Срок годности
	Температурный лимит
	Биологический риск
	Изображения для предупреждения
	Этой стороной вверх

Приложение Б

- Опасный компонент: 0,1% ProClin 300 (реакционная масса из: 5-хлор-2-метил-4-изотиазолин-3-она [ЕС № 247-500-7] и 2-метил-2H-изотиазол-3-она [ЕС № 220-239-6] (3:1))
- Сигнальное слово: Предупреждение
- Заявления об опасности:
  H317: Может вызвать аллергическую реакцию кожи.
  H412: Вреден для водной флоры и фауны с длительным воздействием.
- Предупреждающие заявления:
- P261: Избегайте вдыхания пыли/паров/газа/тумана/паров/спрея.
- P273: Избегайте попадания в окружающую среду.
- P280: Надевайте защитные перчатки.
- P333+P313: При появлении раздражения кожи или сыпи: обратитесь к врачу.
- P321: Немедленно обратитесь за помощью к врачу.
- P501: Утилизируйте содержимое/контейнер в соответствии с местными/региональными/национальными/международными правилами.

Версия: 04, 2024-01-12

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Раково-эмбриональный антиген (CEA) iFlash

REF	C86004-S	C86004	C86004-L
Σ	1×50 тестов/уп.	2×50 тестов/уп.	2×150 тестов/уп.
Системы:	iFlash 3000-C; iFlash 1800-A; iFlash 1200-A; iFlash 9000-A		
IVD	Для диагностики in vitro		

CE 2797

Название
Раково-эмбриональный антиген (CEA) iFlash

Уникальный идентификатор устройства
GMN: 692591270023GV

Предполагаемое использование
Анализ iFlash-CEA – это хемилюминесцентный иммуноферментный анализ с парамагнитными частицами (CLIA) для количественного определения Раково-эмбрионального антигена (CEA) в сыворотке и плазме крови человека, собранных у лиц с подозрением на рак, с использованием автоматизированного анализатора хемилюминесцентного иммуноанализа. Анализ iFlash-CEA предназначен для использования специалистами лабораторий в качестве вспомогательного средства при обследовании онкологических больных наряду с другими клиническими методами.

Описание и объяснение
Карциноэмбриональный антиген (CEA) - это β-гликопротеин с молекулярной массой 180-200 кДа, который был впервые идентифицирован из экстрактов адэнкарциномы толстой кишки человека Голдом и Фридманом.[1-2] CEA состоит из 29 генов, из которых 18 экспрессируются: 7 принадлежат к группе CEA sbugroup и 11 - к подгруппе специфического гликопротеина беременности.[3] Экспрессия CEA на поверхности клеток повышена при различных карциномах, особенно желудочно-кишечного тракта, а также в тканях желудочно-кишечного тракта плода и при некоторых воспалительных состояниях, таких как воспалительные заболевания кишечника. [4-5]CEA, обладающий обширной гетерогенностью по своим физико-химическим и иммунологическим свойствам[1,6], используется в качестве сывороточного маркера для мониторинга состояния заболевания у пациентов с различными CEA-секретирующими опухолями (карциномы ЖКТ, легких, медуллярные, щитовидной железы, матки, яичников и мочевого пузыря). [7]
CEA уже используется в клинической практике для мониторинга пациентов с колоректальным раком и является очень перспективным таргетным биомаркером для различных биотехнологических применений. Высокий уровень CEA специфически связан с прогрессированием колоректального рака (КРР), он является рекомендуемым прогностическим фактором для КРР[8] Действительно, уровень CEA в сыворотке крови повышен не только при колоректальном раке, но и при других видах рака и нераковых заболеваний. Более того, пациенты с фиброзом легких, раком поджелудочной железы, уремией, хронической обструктивной болезнью легких, раком толстой кишки, болезнью Альцгеймера, раком прямой кишки и раком легких имели самые высокие медианы уровня CEA в сыворотке крови в порядке убывания[9].

Принцип анализа
Анализ iFlash-CEA – это сэндвич-иммуноферментный анализ с использованием прямого хемилюминометрического метода.

- Инкубация: CEA в образце реагирует с парамагнитными микрочастицами, покрытыми антителом против CEA, и конъюгатом антитела против CEA, меченным акридиновым эфиром, образуя сэндвич-комплекс
- Промывка: под воздействием магнитного поля магнитные частицы прилипают к стенкам реакционной трубке, а несвязанные материалы смываются промывочным буфером.
- Запуск и измерение сигнала: В реакционную смесь добавляются пре-триггерный и триггерный раствор. Результирующая хемилюминесцентная реакция измеряется в относительных световых единицах (RLUs - OEO).
- Существует прямая зависимость между количеством CEA в образце и количеством RLU, определяемым оптической системой iFlash.
- Результаты определяются по калибровочной кривой, которая строится с помощью трехточечной калибровки и эталонной кривой, полученной из QR-кода реагента.

Реагенты

Компонент	1×50 тестов/уп.	2×50 тестов/уп.	2×150 тестов/уп.	Содержимое
R1	1 упаковка, 3,5 мл на упаковку	2 упаковки, 3,5 мл на упаковку	2 упаковки, 8,5 мл на упаковку	Парамагнитные микрочастицы, покрытые антителом Anti-CEA (мышь, 0,15 мг/мл), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.
R2	1 упаковка, 4,0 мл в упаковке	2 упаковки по 4,0 мл в упаковке	2 упаковки по 7,8 мл в упаковке	меченый акридиновым эфиром конъюгат Anti-CEA антител (мышь, 0,08 мкг/мл), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.
CAL1	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	Калибратор 1, TRIS-буфер с белковым стабилизатором (BSA), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.
CAL2	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	Калибратор 2, белок CEA (млекопитающего) в буфере TRIS со стабилизатором белка (BSA), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.
CAL3	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	Калибратор 3, белок CEA (млекопитающее) в буфере TRIS со стабилизатором белка (BSA), 0,05% ProClin 300

Необходимые (но не поставляемые в комплекте материалы)

REF	C89999/C89959/C89949, Пре-триггерный раствор (1x): раствор перекиси водорода.
REF	C89998/C89958/C89948, Триггерный раствор (1x): раствор гидроксида натрия.
REF	C89997, Промывочный буфер (1x): фосфатно-буферный солевой раствор.
REF	C80001, Промывочный буфер (10x): фосфатно-буферный солевой раствор.
REF	C6100, Реакционный сосуд.
REF	C89920, Разбавитель для образцов (Sample Diluent).
REF	ZCC058, Мультиконтроль опухолевых маркеров.
REF	CC816, Мультиконтроль опухолевых маркеров.

Система
Реагенты 1×50 тестов/уп. и 2×50 тестов/уп. применяются для хемилюминесцентного иммуноанализатора: iFlash 3000-C, iFlash 1200-A, iFlash 1800-A и iFlash 9000 CLIA-анализатора: iFlash 9000-A.
2×150 тестов/уп. применяется к CLIA-анализатору iFlash 9000: iFlash 9000-A.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Раково-эмбриональный антиген (CEA) iFlash

Предупреждения и меры предосторожности

- Ни один из известных методов испытаний не может дать полной гарантии того, что продукты, полученные из биологических источников (человеческих/животных/микробных), не передадут инфекцию. Поэтому все биологические материалы следует рассматривать как потенциально инфекционные.
- Соблюдайте обычные меры предосторожности, необходимые для работы со всеми лабораторными реагентами.
- Утилизация всех отходов должна осуществляться в соответствии с местными правилами.
- Надевайте перчатки при работе с образцами и реагентами.
- Очистите и продезинфицируйте все пролитые образцы или реагенты используя подходящее дезинфицирующее средство.
- Триггерный раствор содержит гидроксид натрия (NaOH), следует избегать попадания в глаза.
- Все сотрудники лаборатории, использующие данный продукт, должны быть соответствующим образом обучены методам автоматизированного иммуноферментного анализа и использовать соответствующие лабораторные и индивидуальные средства защиты при работе с данным набором, а также использовать данный продукт в соответствии с маркировкой. Весь лабораторный персонал, использующий этот набор, должен быть также обучен и ознакомлен с интерпретацией результатов анализа.
- Для получения дополнительной информации о предупреждениях и мерах предосторожности, см. приложение Б.
- О любом серьезном инциденте, произошедшем с устройством необходимо сообщить производителю и компетентному органу государства-члена ЕС, в котором находится пользователь и/или пациент.
- Паспорт безопасности относится к паспорту безопасности (SDS). Пожалуйста, обращайтесь к местным торговым представителям или на сайт marketing@szyhlo.com. По запросу SDS будет предоставлен по электронной почте.

Работа с реагентами

- Реагенты не должны использоваться после указанного срока годности.
- Избегайте образования пузырьков при работе со всеми реагентами.
- Реагенты и калибраторы в упаковке готовы к использованию.
- Сразу после калибровки закройте флаконы с калибраторами и храните при температуре 2-8°C.
- Не смешивайте реагенты внутри набора реагентов или между наборами реагентов.
- Перед загрузкой набора реагентов iFlash в систему повторно взвесьте микрочастицы, слегка перевернув пакет с реагентом. Визуально проверьте флакон, чтобы убедиться в том, что микрочастицы ресуспендированы. Если микрочастицы все еще прилипают к флакону, продолжайте переворачивать флакон до тех пор, пока микрочастицы не будут полностью ресуспендированы. Если микрочастицы не ресуспендируются, не используйте их.
- Дополнительную информацию о мерах предосторожности при обращении с реагентами во время работы системы см. в инструкции по эксплуатации системы iFlash.

Хранение и стабильность

Хранение

- Хранить при температуре 2-8°C в вертикальном положении.
- Набор следует использовать сразу после извлечения из хранилища при температуре 2-8°C.
- Реагент не следует замораживать.

Стабильность

- Невскрытые упаковки сохраняют стабильность при температуре 2-8°C: до указанного срока годности.
- Вскрытые упаковки сохраняют стабильность при температуре 2-8°C: 56 дней.
- Упаковки находящиеся на борту: 56 дней.

Взятие и подготовка образцов

- Рекомендуемые образцы - сыворотка или плазма (гепарин лития, K2-EDTA и гепарин натрия).
- Перед проведением процедуры центрифугирования убедитесь, что в образцах сыворотки крови полностью сформировался сгусток. Для пациентов, проходящих лечение гепарином (антикоагулянтом), время образования сгустка в образцах сыворотки должно быть увеличено.
- Центрифугируйте образцы.
- Образцы могут храниться при комнатной температуре (20-25°C) в течение 24 часов.
- Образцы могут храниться при температуре 2-8°C в течение 10 дней.
- Образцы могут храниться при температуре -20°C в течение 90 дней.
- Замороженные образцы необходимо тщательно перемешать после оттаивания.
- Образцы предлагается замораживать не более 2 раз.
- Перенесите только очищенный образец без липемического материала, если центрифугированные образцы имеют липидный слой сверху.
- При наличии сгустков фибрина и клеточного материала или после замораживания-размораживания образцы перед испытанием следует центрифугировать.
- Перед анализом убедитесь, что остатки фибрина и клеточного вещества удалены.
- Используйте с осторожностью при работе с образцами пациентов во избежание перекрестного загрязнения.
- Не используйте термически инактивированные образцы.
- Перед измерением убедитесь, что образцы пациента, калибраторы и контроль находятся при температуре окружающей среды (20-25°C).
- Другие типы пробирок для сбора образцов пока не исследовались этим методом.
- Тип пробирки для сбора образцов должен оставаться неизменным на протяжении всего процесса оценки мониторинга пациента или оценки серийных образцов.
- Характеристики тестирования образцов жидкости человеческого тела (кроме сыворотки/плазмы) или аутопсии пока не уточнены. Прибор не способен проверять различные типы образцов, поэтому оператор должен использовать соответствующие типы образцов для тестирования.

Процедура анализа

- Подробную информацию о подготовке системы см. в инструкции по эксплуатации системы или в интерактивной справочной системе.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

- Информация о реагентах автоматически считывается по штрих-коду на флаконах с реагентами. Если штрих-код не считывается, введите порядковый номер вручную.
- Загрузите реагент. Микрочастицы должны быть полностью суспендированы перед загрузкой реагента.
- Перед тестированием прибор автоматически ресуспендирует микрочастицы, чтобы они хорошо перемешались.
- При необходимости выполните калибровку.
- Поместите калибраторы CAL1, CAL2 и CAL3 в стойку для калибраторов в зоне образца. Держите калибраторы открытыми только во время калибровки.
- Сделайте калибровку, а затем сделайте пробный тест с помощью программного обеспечения iFlash.
- Загрузите образцы (для каждого определения необходимо 5 мкл образца в дополнение к емкости для образца и мертвому объему системы).
- Нажмите кнопку RUN, система iFlash автоматически выполнит все функции и подсчитает результаты.

Калибровка

- Прослеживаемость: Этот анализ был стандартизирован по 1-му стандарту ВОЗ IRP 73/601.
- Каждый набор реагентов iFlash снабжен этикеткой с QR-кодом, содержащей информацию о калибровке конкретной партии реагентов.
- Для выполнения калибровки системы iFlash необходимо выполнить испытание CAL1. CAL2, и CAL3 в двух параллельных анализах, и предварительно определенная референсная калибровочная кривая адаптируется к анализатору.
- После того как калибровка принята и сохранена, все последующие образцы можно тестировать без дополнительной калибровки:
  - Через 56 дней при использовании той же партии реагентов.
  - Используется набор реагентов с новым номером партии.
  - Органы управления находятся вне зоны действия.
  - Требуется в соответствии с действующими нормами.

Диапазон измерения
0,6-1000 нг/мл
Значения ниже нижнего предела диапазона измерений представлены как <0,6 нг/мл. Значения, превышающие верхний предел диапазона измерений, представляются как >1000 нг/мл.

Разбавление
Образцы с концентрацией выше диапазона измерения можно разбавить разбавителем для образцов. Максимальный коэффициент разбавления составляет 1:50, либо автоматически анализатором, либо вручную.
После ручного разбавления умножьте результат на коэффициент разбавления.
После разбавления анализатором программное обеспечение автоматически учитывает разбавление при расчете концентрации образца.

Контроль качества

Для контроля качества рекомендуется использовать YHLO Tumor Marker Multi Control, EVER-BLUE Tumor Marker Multi Control. Кроме того, можно использовать другие коммерчески доступные материалы для контроля качества, содержащие не менее двух уровней аналитов, которые были проверены лабораторией.
Контроли для разных уровней должны проводиться индивидуально не реже одного раза в 24 часа, когда тест используется, один раз для каждого набора реагентов и после каждой калибровки или в соответствии с местными правилами, инструкциями или требованиями аккредитации и требованиями контроля качества лаборатории пользователя. Следуйте инструкциям по обращению и хранению материалов для контроля качества. Каждая лаборатория должна установить свои собственные целевые значения и допустимые диапазоны для обеспечения надлежащей работы. Результаты контроля качества, выходящие за пределы допустимых диапазонов, могут указывать на недействительность результатов теста, в этом случае можно предпринять следующие действия:

- Убедитесь, что срок годности материалов не истек.
- Убедитесь, что было проведено необходимое техническое обслуживание.
- Убедитесь, что анализ был проведен в соответствии с инструкцией по применению.
- Повторно проведите анализ со свежими образцами контроля качества.

При необходимости обратитесь за помощью к местному поставщику услуг технической поддержки или дистрибьютору.

Результат

Расчет
Система iFlash использует 4-параметрический метод подгонки данных к логистической кривой для построения калибровочной кривой и автоматического расчета концентрации аналита в каждом образце.
Результаты выдаются в нг/мл.

Ожидаемые значения
Исследование анализа на образцах 498 внешне здоровых людей разных возрастных групп дало следующий результат:

№	НЕкурящие		Курящие	
	125	126	125	122
Возраст	20-39	40-69	20-39	40-69
95-й процентиль (нг/мл).	4.2	5.17	5.62	6.65

В соответствии с рекомендациями каждая лаборатория устанавливает свой ожидаемый референсный диапазон для рассматриваемой группы

Ограничения

- Набор реагентов iFlash предназначен только для определения РЭА в сыворотке или плазме крови человека (литий-гепарин, K2-EDTA и гепарин натрия). Он не был валидирован для использования в плазме с другими типами антикоагулянтов.
- Если результаты не согласуются с клиническими данными, предлагается провести дополнительное тестирование для подтверждения результата.
- В диагностических целях результаты следует интерпретировать в свете общей клинической

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

картины пациента, включая симптомы и результаты клинической истории.

- Образцы с видимым уровнем РЭА, достигающим 50.000,000 нг/мл, не проявляли эффекта захвата в анализе.
- На анализ не влияют (разница менее 10%) иктеричность (билирубин≤40 мг/дл), гемолиз (гемоглобин ≤1500 мг/дл), липемия (триглицериды≤2000 мг/дл) и Свободный белок сыворотки (≤10 г/дл).
- Вмешательства со стороны ревматоидного фактора не наблюдалось до концентрации 2000 МЕ/мл.
- Вмешательства со стороны HAMA не наблюдалось вплоть до концентрации 600 нг/мл.
- Вмешательства со стороны ANA не наблюдалось вплоть до концентрации 500 произвольных единиц/мл.

Функциональные характеристики
Ниже приведены репрезентативные эксплуатационные характеристики, результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться.

Прецизионность
Прецизионность определялась с помощью iFlash-РЭА, клинических образцов и контролей в соответствии с EP05-A3 CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): тест в течение 5 дней в 3 местах, 2 прогона в день, 3 повтора в каждом прогоне. Результаты исследования представлены ниже:

Образец	Среднее значение	Повторяемость		Воспроизводимость	
		Стандартное отклонение (нг/мл)	коэффициента вариации %	Стандартное отклонение (нг/мл)	коэффициента вариации %
L	2.97	0.148	4.98%	0.231	7.78%
M	12.58	0.531	4.22%	0.912	7.25%
H	559.31	28.787	5.15%	45.012	8.05%
КК1	2.96	0.132	4.46%	0.228	7.70%
КК2	9.57	0.511	5.34%	0.832	8.70%

Аналитическая чувствительность

Предел обнаружения фона, предел обнаружения и предел количественного определения были определены в соответствии с требованиями CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP17-A2.
Предел обнаружения фона = 0,2 нг/мл
Предел обнаружения = 0,6 нг/мл
Предел количественного определения = 1,0 нг/мл

Диапазон линейности
0,6-1000 нг/мл
Линейность определялась в соответствии с требованиями CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP6-A.

Аналитическая специфичность

Были протестированы следующие препараты и вещества, вмешательства в анализ не обнаружено.

Субстанция	Концентрация
Адриамицин	75 мкг/мл
Циклофосфамид	1000 мкг/мл
Цисплатин	250 мкг/мл
5-фторурацил	500 мкг/мл
Метотрексат	1500 мкг/мл
Карбоплатин	1000 мкг/мл
Паклитаксел	5.5 мкг/мл
Этопозид	400 мкг/мл
Цитозин арабинозид	30 мкг/мл
Тамоксифен	50 мкг/мл
Винбластина сульфат	500 мкг/мл
Митомицин-С	100 мкг/мл
Раковый антиген 12-5	≤ 500 Ед/мл
Раковый антиген 15-3	≤ 500 Ед/мл
Раковый антиген 19-9	≤ 500 Ед/мл
Хорионический гонадотропин	1000 МЕ/мл

Клинические показатели

Было проведено сравнение анализатора iFlash-CEA (y) с коммерчески доступным анализом CEA (x) на клинических образцах, и кривая была подогнана с помощью линейной регрессии (регрессия Пассинга-Баблока).
y = 0.953x-0.999
T= 0.993
Концентрация образца: 0.79-963.1 нг/мл
Количество измеренных образцов: 122

Краткая информация о безопасности и производительности

Краткая информация о безопасности и производительности доступна на сайте https://ec.europa.eu/tools/eudamed.

Использованная литература
1. Gold P., Freedman S.O. Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. The Journal of Experimental Medicine. 1964;121:439-62.
2. Thomson DM, Krupey J, et al. The radioimmunoassay of circulating carcinoembryonic antigen of the human digestive system. Proc Natl Acad Sci USA 1969;64:161-7.
3. Hammarström S. The carcinoembryonic antigen (CEA) family: structures, suggested functions and expression in normal and malignant tissues. Semin Cancer Biol. 1999 Apr;9(2):67-81.
4. Kowalsky, R.J., and S.W. Falen, Radiopharmaceuticals in nuclear pharmacy and nuclear medicine. 2004, American Pharmacists Association: Washington, D.C. p. 733-52.
5. Wahl R.L., Philpott G., et al. Monoclonal antibody radioimmunodetection of human-derived colon cancer. Invest Radiol. 1983;18(1):58-62.
6. Primus F.J., Freeman J.W., et al. Immunological heterogeneity of carcinoembryonic antigen: purification from meconium of an antigen related to carcinoembryonic antigen. Cancer Res. 1983;43(2):679- 85.
7. Package Insert. CEA-Scan (Arcitumomab) for the preparation of Tc 99m Arcitumomab. 1999, Immunomedics, Inc. p. 1-15.
8. Campos-da-Paz M, Dórea JG, et al. Carcinoembryonic
Antigen (CEA) and Hepatic Metastasis in Colorectal Cancer: Update on Biomarker for Clinical and Biotechnological Approaches. Recent Pat Biotechnol. 2018;12(4):269-79.
9. Hao C, Zhang G, et al. Serum CEA levels in 49 different types of cancer and noncancer diseases. Prog Mol Biol Transl Sci. 2019;162:213-27.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Раково-эмбриональный антиген (CEA) iFlash

Shenzhen YHLO Biotech Co., Ltd.,
Building 1, YHLO Biopark, Baolong 2nd Road, Baolong Subdistrict, Longgang District, Shenzhen, Guangdong, 518116, Китай
Тел.: +86-0755-26473359

Шанхай Интернешнл Холдинг Корп., ГмбХ (Европа). Эйфештрассе 80, 20537 Гамбург, Германия

Приложение А

Аббревиатура	Объяснение
REF	Каталожный номер (артикул)
CAL	Калибратор
R	Реагент
Σ	Содержит количество <n> тестов
SYSTEM	Анализаторы/приборы, на которых можно использовать реагенты
	Производитель
EC REP	Уполномоченный представитель в Европейском сообществе
	Импортер
CE 2797	Маркировка соответствия CE с идентификационным номером нотифицированного органа
	Осторожно
	Ознакомьтесь с инструкцией по применению
IVD	Для диагностики In vitro
LOT	Номер лота
CN	Страна-производитель, дата изготовления
UDI	Уникальный идентификатор устройства
	Срок годности
2℃ 8℃	Температурный лимит
	Биологический риск
GHS07	Изображения для предупреждения
	Этой стороной вверх

Приложение Б:

- Опасный компонент: 0,05% ProClin 300 (реакционная масса из: 5-хлор-2-метил-4-изотиазолин-3-она [EC № 247-500-7] и 2-метил-2H-изотиазол-3-она [EC № 220-239-6] (3:1))
- Сигнальное слово: Предупреждение
- Заявления об опасности:
  H317: Может вызвать аллергическую реакцию кожи.
- Предупреждающие заявления: P261: Избегайте вдыхания пыли/паров/газа/тумана/паров/спрея.
- P280: Надевайте защитные перчатки.
- P362+P364: Снимите загрязненную одежду и постирайте ее перед повторным использованием.
- P333+P313: При появлении раздражения кожи или сыпи: обратитесь к врачу.
- P321: Немедленно обратитесь за помощью к врачу.
- P501: Утилизируйте содержимое/контейнер в соответствии с местными/региональными/национальными/международными правилами.

Версия: 05, 2024-01-12

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Раковый антиген 15-3 (CA-15-3) iFlash

REF	C86006-S	C86006	C86006-L
Σ	1×50 тестов/уп.	2×50 тестов/уп.	2×150 тестов/уп.
Системы:	iFlash 3000-C; iFlash 1800-A; iFlash 1200-A; iFlash 9000-A		
IVD	Для диагностики in vitro		

CE 2797

Название
Раковый антиген 15-3 (CA-15-3) iFlash

Уникальный идентификатор устройства
GMN: 692591270025GZ

Предполагаемое использование
Анализ iFlash-CA 15-3– это хемилюминесцентный иммуноферментный анализ с парамагнитными частицами (CLIA) для количественного определения ракового антигена 15-3 (CA 15-3) в человеческой сыворотке и плазме, собранных у людей с подтвержденным раком молочной железы с помощью автоматизированного хемилюминесцентного иммуноанализатора. Анализ iFlash-CA 15-3 предназначен для использования как медицинскими работниками, так и обученным персоналом в лабораториях в качестве вспомогательного средства для мониторинга ответа на лечение у больных раком молочной железы и раннего выявления рецидива у ранее леченных больных раком молочной железы II и III стадии в сочетании с другими клиническими методами.

Описание и объяснение
Раковый антиген 15-3 (CA 15-3) называется MAM-6 и относится к подгруппе сиалилированных гликопротеинов, обозначаемых как полиморфные эпителиальные муцины. [1] Внеклеточный домен муцина 1 может высвобождаться протеазами ADAM17 и MT-MMP1 во внеклеточный матрикс и таким образом попадать в сыворотку. [2] Исследования показали, что показатели анализа CA 15-3 часто повышены у пациенток с раком молочной железы.[3] Повышение показателей анализа CA 15-3 было зарегистрировано у людей с не злокачественными заболеваниями, такими как цирроз печени, гепатит, аутоиммунные нарушения,[4] доброкачественные заболевания яичников и молочных желез,[5] и рецидив рака молочной железы.[6]
Анализ на CA 15-3 может иметь клиническое значение для мониторинга ответа пациентов, проходящих терапию, поскольку увеличение и уменьшение значений коррелирует с прогрессированием и регрессом заболевания соответственно.[7] Благодаря высокой чувствительности к метастатическому раку молочной железы, определение значений анализа на CA 15-3 особенно важно для диагностики рецидивов и мониторинга терапии рецидивов.[8]

Принцип анализа
Анализ iFlash-CA 15-3– это сэндвич-иммуноферментный анализ с использованием прямого хемилюминометрического метода.

- Инкубация: CA 15-3 в образце реагирует с парамагнитными микрочастицами, покрытыми антителом против CA 15-3, и конъюгатом антитела против CA 15-3, меченным акридиновым эфиром, образуя сэндвич-комплекс
- Промывка: под воздействием магнитного поля магнитные частицы прилипают к стенкам реакционному сосуду, а несвязанные материалы смываются промывочным буфером.
- Запуск и измерение сигнала: В реакционную смесь добавляются пре-триггерный и триггерный раствор. Результирующая хемилюминесцентная реакция измеряется в относительных световых единицах (RLUs - OEO).
- Существует прямая зависимость между количеством CA 15-3 в образце и количеством RLU, определяемым оптической системой iFlash.
- Результаты определяются по калибровочной кривой, которая строится с помощью трехточечной калибровки и эталонной кривой, полученной из QR-кода реагента.

Реагенты

Компонент	1×50 тестов/уп.	2×50 тестов/уп.	2×150 тестов/уп.	Содержимое
R1	1 упаковка, 3,5 мл на упаковку	2 упаковки, 3,5 мл на упаковку	2 упаковки, 9,1 мл на упаковку	Моноклональные антитела CA 15-3, покрытые парамагнитными микрочастицы (мышь, 0,12 мг/мл); 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта. BSA в качестве стабилизатора белка.
R2	1 упаковка, 6,5 мл в упаковке	2 упаковки по 6,5 мл в упаковке	2 упаковки по 16,3 мл в упаковке	Меченное акридинием моноклональное антитело CA 15-3 (мышь, 0,40 мкг/мл); 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта. BSA в качестве стабилизатора белка.
R3	1 упаковка, по 4.0 мл в упаковке	2 упаковки, по 4.0 мл в упаковке	2 упаковки, по 9.5 мл в упаковке	Разбавитель для образцов; фосфатный буфер, ПАВ, 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.
CAL1	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	Калибратор 1, буфер TRIS с белковым стабилизатором, 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.
CAL2	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	Калибратор 2, CA 15-3 (плазма человека) в TRIS-буфере с белковым стабилизатором (BSA), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.
CAL3	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	Калибратор 3, CA 15-3 (плазма человека) в буфере TRIS с белковым стабилизатором (BSA), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.

Необходимые (но не поставляемые в комплекте материалы)

REF	C89999/C89959/C89949, Пре-триггерный раствор (1x): раствор перекиси водорода.
REF	C89998/C89958/C89948, Триггерный раствор (1x): раствор гидроксида натрия.
REF	C89997, Промывочный буфер (1x): фосфатно-буферный солевой раствор.
REF	C80001, Промывочный буфер (10x): фосфатно-буферный солевой раствор.
REF	C6100, Реакционный сосуд.
REF	ZCC058, Мультиконтроль опухолевых маркеров.
REF	CC816, Мультиконтроль опухолевых маркеров.

Система
Реагенты 1×50 тестов/уп. и 2×50 тестов/уп. применяются для хемилюминесцентного иммуноанализатора: iFlash 3000-C, iFlash 1200-A, iFlash 1800-A и iFlash 9000 CLIA-анализатора: iFlash 9000-A.
2×150 тестов/уп. применяется к CLIA-анализатору iFlash 9000: iFlash 9000-A.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Раковый антиген 15-3 (CA-15-3) iFlash

Предупреждения и меры предосторожности

- Ни один из известных методов испытаний не может дать полной гарантии того, что продукты, полученные из биологических источников (человеческих/животных/микробных), не передадут инфекцию. Поэтому все биологические материалы следует рассматривать как потенциально инфекционные.
- Соблюдайте обычные меры предосторожности, необходимые для работы со всеми лабораторными реагентами.
- Утилизация всех отходов должна осуществляться в соответствии с местными правилами.
- Надевайте перчатки при работе с образцами и реагентами.
- Очистите и продезинфицируйте все пролитые образцы или реагенты используя подходящее дезинфицирующее средство.
- Триггерный раствор содержит гидроксид натрия (NaOH), следует избегать попадания в глаза.
- Все сотрудники лаборатории, использующие данный продукт, должны быть соответствующим образом обучены методам автоматизированного иммуноферментного анализа и использовать соответствующие лабораторные и индивидуальные средства защиты при работе с данным набором, а также использовать данный продукт в соответствии с маркировкой. Весь лабораторный персонал, использующий этот набор, должен быть также обучен и ознакомлен с интерпретацией результатов анализа.
- Для получения дополнительной информации о предупреждениях и мерах предосторожности, см. приложение Б.
- О любом серьезном инциденте, произошедшем с устройством необходимо сообщить производителю и компетентному органу государства-члена ЕС, в котором находится пользователь и/или пациент.
- Паспорт безопасности относится к паспорту безопасности (SDS). Пожалуйста, обращайтесь к местным торговым представителям или на сайт marketing@szyhlo.com. По запросу SDS будет предоставлен по электронной почте.

Работа с реагентами

- Реагенты не должны использоваться после указанного срока годности.
- Избегайте образования пузырьков при работе со всеми реагентами.
- Реагенты и калибраторы в упаковке готовы к использованию.
- Сразу после калибровки закройте флаконы с калибраторами и храните при температуре 2-8°C.
- Не смешивайте реагенты внутри набора реагентов или между наборами реагентов.
- Перед загрузкой набора реагентов iFlash в систему повторно взвесьте микрочастицы, слегка перевернув пакет с реагентом. Визуально проверьте флакон, чтобы убедиться в том, что микрочастицы ресуспендированы. Если микрочастицы все еще прилипают к флакону, продолжайте переворачивать флакон до тех пор, пока микрочастицы не будут полностью ресуспендированы. Если микрочастицы не ресуспендируются, не используйте их.
- Дополнительную информацию о мерах предосторожности при обращении с реагентами во время работы системы см. в инструкции по эксплуатации системы iFlash.

Хранение и стабильность

Хранение

- Хранить при температуре 2-8°C в вертикальном положении.
- Набор следует использовать сразу после извлечения из хранилища при температуре 2-8°C.
- Компонент R2 следует беречь от источников света.

Стабильность

- Невскрытые упаковки сохраняют стабильность при температуре 2-8°C: до указанного срока годности.
- Вскрытые упаковки сохраняют стабильность при температуре 2-8°C: 56 дней.
- Упаковки находящиеся на борту: 56 дней.

Взятие и подготовка образцов

- Рекомендуется использовать сыворотку или плазму, содержащие этилендиаминтетрауксусную кислоту, гепарин лития и гепарин натрия.
- Критерии согласования типа образца: 95% доверительный интервал смещения имеет пересечение с -8%~8%. Наклон уравнения регрессии должен быть в пределах от 0.9 до 1.1, а коэффициент корреляции должен быть больше 0.95.
- Перед проведением процедуры центрифугирования убедитесь, что в образцах сыворотки крови полностью сформировался сгусток. Для пациентов, проходящих лечение гепарином (антикоагулянтом), время образования сгустка в образцах сыворотки должно быть увеличено.
- Центрифугируйте образцы.
- Образцы сыворотки и плазмы (ЭДТА калия, гепарин лития и гепарин натрия) стабильны в течение 21 часа при 20-25°C, 8 дней при 2-8°C, 36 дней при -20°C или ниже.
- Если исследование образцов сыворотки или плазмы не будет завершено в течение 21 часа, охладите образцы при температуре 2-8°C.
- Если исследование образцов сыворотки или плазмы не будет завершено в течение 8 дней или в связи с необходимостью пересылки образца, заморозьте образец при температуре -20°C или ниже.
- Замороженные образцы необходимо тщательно перемешать после оттаивания.
- Образцы рекомендуется замораживать не более чем на 1 раз.
- Перенесите только очищенный образец без липемического материала, если центрифугированные образцы имеют липидный слой сверху.
- При наличии сгустков фибрина и клеточного материала или после замораживания-размораживания образцы перед испытанием следует центрифугировать.
- Перед анализом убедитесь, что остатки фибрина и клеточного вещества удалены.
- Используйте с осторожностью при работе с образцами пациентов во избежание перекрестного загрязнения.
- Не используйте термически инактивированные образцы.
- Перед измерением убедитесь, что образцы пациента, калибраторы и контроль находятся при температуре окружающей среды (20-25°C).
- Другие типы пробирок для сбора образцов пока не исследовались этим методом.
- Тип пробирки для сбора образцов должен оставаться неизменным на протяжении всего процесса оценки мониторинга пациента или оценки серийных образцов.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Раковый антиген 15-3 (CA-15-3) iFlash

- Характеристики тестирования образцов жидкости человеческого тела (кроме сыворотки/плазмы) или аутопсии пока не уточнены. Прибор не способен проверять различные типы образцов, поэтому оператор должен использовать соответствующие типы образцов для тестирования.

Процедура анализа

- Подробную информацию о подготовке системы см. в инструкции по эксплуатации системы или в интерактивной справочной системе.
- Параметры конкретного теста, сохраненные в штрихкоде на упаковке с реагентом, считываются автоматически. Если штрих-код не удается считать, введите порядковые номера вручную.
- Загрузите реагент. Микрочастицы должны быть полностью суспендированы перед загрузкой реагента.
- Перед тестированием прибор автоматически ресуспендирует микрочастицы, чтобы они хорошо перемешались.
- При необходимости выполните калибровку.
- Поместите калибраторы CAL1, CAL2 и CAL3 в стойку для калибраторов в зоне образца. Держите калибраторы открытыми только во время калибровки.
- Сделайте калибровку, а затем сделайте пробный тест с помощью программного обеспечения iFlash.
- Загрузите образцы (для каждого определения необходимо 6 мкл образца в дополнение к емкости для образца и мертвому объему системы).
- Нажмите кнопку RUN, система iFlash автоматически выполнит все функции и подсчитает результаты.
- CA 15-3 в образце с концентрацией ниже 40 000 Ед/мл не будет иметь эффекта захвата.

Калибровка

- Прослеживаемость: Данный метод был стандартизирован с помощью внутреннего стандарта YHLO для CA 15-3. В настоящее время не существует эталонных материалов или эталонной процедуры измерения для данного анализа. Назначенные значения калибраторов прослеживаются по этой стандартизации.
- Каждый набор реагентов iFlash снабжен этикеткой с QR-кодом, содержащей информацию о калибровке конкретной партии реагентов.
- Для выполнения калибровки системы iFlash необходимо выполнить испытание CAL1. CAL2, и CAL3 в двух параллельных анализах, и предварительно определенная референсная калибровочная кривая адаптируется к анализатору.
- После того как калибровка принята и сохранена, все последующие образцы можно тестировать без дополнительной калибровки:
  - Через 56 дней при использовании той же партии реагентов.
  - Используется набор реагентов с новым номером партии.
  - Органы управления находятся вне зоны действия.
  - Требуется в соответствии с действующими нормами.

Диапазон измерения

0,5-500 Ед./мл

Значения ниже нижнего предела диапазона измерений представлены как <0,5 Ед./мл. Значения, превышающие верхний предел диапазона измерений, представляются как >500 Ед/мл.

Контроль качества

Для контроля качества рекомендуется использовать YHLO Tumor Marker Multi Control, EVER-BLUE Tumor Marker Multi Control. Кроме того, можно использовать другие коммерчески доступные материалы для контроля качества, содержащие не менее двух уровней аналитов, которые были проверены лабораторией.

Контроли для разных уровней должны проводиться индивидуально не реже одного раза в 24 часа, когда тест используется, один раз для каждого набора реагентов и после каждой калибровки или в соответствии с местными правилами, инструкциями или требованиями аккредитации и требованиями контроля качества лаборатории пользователя. Следуйте инструкциям по обращению и хранению материалов для контроля качества. Каждая лаборатория должна установить свои собственные целевые значения и допустимые диапазоны для обеспечения надлежащей работы. Результаты контроля качества, выходящие за пределы допустимых диапазонов, могут указывать на недействительность результатов теста, в этом случае можно предпринять следующие действия:

- Убедитесь, что срок годности материалов не истек.
- Убедитесь, что было проведено необходимое техническое обслуживание.
- Убедитесь, что анализ был проведен в соответствии с инструкцией по применению.
- Повторно проведите анализ со свежими образцами контроля качества.

При необходимости обратитесь за помощью к местному поставщику услуг технической поддержки или дистрибьютору.

Результат

Расчет

Система iFlash автоматически рассчитывает концентрацию аналитов в каждом образце.

Система iFlash использует 4-параметрический метод подгонки данных к логистической кривой для построения калибровочной кривой и автоматического расчета концентрации аналита в каждом образце.

Результаты выдаются в Ед/мл.

Ожидаемые значения

Исследование анализа на образцах 286 внешне здоровых людей разных возрастных групп дало следующий результат:

< 25.00 Ед/мл (95-й процентиль)

В соответствии с рекомендациями каждая лаборатория устанавливает свой ожидаемый референсный диапазон для рассматриваемой группы

Ограничения

- Если результаты не согласуются с клиническими данными, предлагается провести дополнительное тестирование для подтверждения результата.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Раковый антиген 15-3 (CA-15-3) iFlash

- В диагностических целях результаты следует интерпретировать в свете общей клинической картины пациента, включая симптомы и результаты клинической истории.
- Результаты альтернативных анализов могут быть не эквивалентны и не могут использоваться как взаимозаменяемые.
- На анализ не влияют (разница менее 10%) иктеричность (билирубин≤30 мг/дл), гемолиз (гемоглобин ≤1500 мг/дл), липемия (триглицериды≤3000 мг/дл) и Свободный белок сыворотки (≤12 г/дл) и биотин (100 нг/мл).
- Вмешательства со стороны ревматоидного фактора не наблюдалось до концентрации 2000 МЕ/мл.
- Вмешательства со стороны HAMA не наблюдалось вплоть до концентрации 600 нг/мл.
- Не наблюдалось вмешательства со стороны карбоплатина (≤200 мкг/мл), циклофосфамида (≤1000 мкг/мл), цисплатина (≤ 225 мкг/мл), доксорубицина (≤75 мкг/мл), этопозида (≤400 мкг/мл), 5-флуороурацила (≤500 мкг/мл), флутамида (≤1000 мкг/мл), метотрексат (≤200 мкг/мл), митомицин (25 мкг/мл), тамоксифен (50 мкг/мл) и таксол (≤ 5,5 мкг/мл).
- Образцы, в которых уровень CA 15-3 достигал 40 000 Ед/мл, не проявляли эффекта захвата в анализе iFlash-CA 15-3.

Функциональные характеристики
Ниже приведены репрезентативные эксплуатационные характеристики, результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться.

Прецизионность
Прецизионность iFlash-CA 15-3 определялась с помощью реагентов CA 15-3 и контролей. Три смешанные сыворотки с различными уровнями концентрации CA 15-3 и два качественных контрольных материала были протестированы с помощью iFlash-CA 15-3.
Повторяемость и внутрилабораторная прецизионность определялись в соответствии с требованиями EP05-A3 CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): тест в течение 20 дней, в параллельных анализах, 2 прогона в день, 2 повтора в каждом прогоне. Результаты исследования представлены ниже:

Образец	Среднее значение (Ед/мл)	Повторяемость		Внутрилабораторная прецизионность	
		Стандартное отклонение (Ед/мл)	коэффициента вариации %	Стандартное отклонение (Ед/мл)	коэффициента вариации %
1	24.8	0.80	3.23%	1.64	6.64%
2	128	3.10	2.42%	6.71	5.23%
3	412	15.3	3.71%	22.7	5.52%
KK1	31.7	1.50	4.75%	2.32	7.32%
KK2	92.5	3.48	3.77%	6.64	7.18%

Воспроизводимость была подтверждена в соответствии с EP5-A3 CLSI, в рамках которого проводилось тестирование в течение 5 дней в трех местах и 5 повторов в день в каждом месте, а также рассчитывался процентный
коэффициент вариации (%CV). Результаты исследования
представлены ниже:

Образец	Среднее значение (Ед/мл)	Воспроизводимость	
		Стандартное отклонение (Ед/мл)	коэффициента вариации %
1	33.1	2.52	7.63
2	116	9.23	7.97
3	415	31.0	7.47
4	30.4	2.34	7.72
5	88.5	6.41	7.24

Диапазон линейности
0,59-500 Ед/мл
Линейность определялась в соответствии с требованиями CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP6-A.

Аналитическая чувствительность

Предел обнаружения фона, предел обнаружения и предел количественного определения были определены в соответствии с требованиями CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP17-A2.
Предел обнаружения фона = 0,195 Ед/мл
Предел обнаружения = 0,288 Ед/мл
Предел количественного определения = 2,0 Ед/мл

Клинические показатели

Было проведено сравнение анализатора iFlash-CA 15-3 (y) с коммерчески доступным анализом CA 15-3(x) на клинических образцах, и кривая была подогнана с помощью линейной регрессии (регрессия Пассинга-Баблока).
y = 0.862x+2.109
T = 0.968

Краткая информация о безопасности и производительности

Краткая информация о безопасности и производительности доступна на сайте https://ec.europa.eu/tools/eudamed.

Использованная литература

1. Williams KA, Terry KL, et al. Polymorphisms of MUC16 (CA125) and MUC1 (CA15.3) in relation to ovarian cancer risk and survival. PLoS One. 2014;9(2):e88334.
2. Terävä J, Tiainen L, et al. Lectin nanoparticle assays for detecting breast cancer-associated glycovariants of cancer antigen 15-3 (CA15-3) in human plasma. PLoS One. 2019;14(7):e0219480.
3. Tang S, Wei L, et al. CA153 in Breast Secretions as a Potential Molecular Marker for Diagnosing Breast Cancer: A Meta Analysis. PLoS One. 2016;11(9):e0163030.
4. Li X, Xu Y, Zhang L, Chapter Fifteen - Serum CA153 as biomarker for cancer and noncancer diseases,Progress in Molecular Biology and Translational Science, Academic Press,Volume 162,2019,Pages 265-76.
5 Fu S, Yun ZY, et al. Cancer antigen 15-3, platelet distribution width, and fibrinogen in combination to distinguish breast cancer from benign breast disease in non-conclusive mammography patients. Oncotarget. 2017;8(40):67829-36.
6. Terävä J, Tiainen L, et al. Lectin nanoparticle assays for detecting breast cancer-associated glycovariants of cancer antigen 15-3 (CA15-3) in human plasma. PLoS One. 2019;14(7):e0219480.
7. Terävä J, Tiainen L, et al. Lectin nanoparticle assays for detecting breast cancer-associated glycovariants of cancer antigen 15-3 (CA15-3) in human plasma. PLoS One. 2019;14(7):e0219480.
8. He ZY, Li X, et al. Elevated serum carcinoembryonic antigenand CA15-3 levels and the risk of site-specific metastasesin metastatic breast cancer. Transl Cancer Res 2016.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Раковый антиген 15-3 (CA-15-3) iFlash

Shenzhen YHLO Biotech Co., Ltd.,
Building 1, YHLO Biopark, Baolong 2nd Road, Baolong Subdistrict, Longgang District, Shenzhen, Guangdong, 518116, Китай
Тел.: +86-0755-26473359

EC REP Шанхай Интернешнл Холдинг Корп., ГмбХ (Европа). Эйфештрассе 80, 20537 Гамбург, Германия

Приложение А

Аббревиатура	Объяснение
REF	Каталожный номер (артикул)
CAL	Калибратор
R	Реагент
Σ	Содержит количество <n> тестов
SYSTEM	Анализаторы/приборы, на которых можно использовать реагенты
	Производитель
EC REP	Уполномоченный представитель в Европейском сообществе
	Импортер
CE 2797	Маркировка соответствия CE с идентификационным номером нотифицированного органа
	Осторожно
	Ознакомьтесь с инструкцией по применению
IVD	Для диагностики In vitro
LOT	Номер лота
CN	Страна-производитель, дата изготовления
UDI	Уникальный идентификатор устройства
	Срок годности
8℃ 2℃	Температурный лимит
	Биологический риск
GHS07	Изображения для предупреждения
	Этой стороной вверх

Приложение Б:

- Опасный компонент: 0,05% ProClin 300 (реакционная масса из: 5-хлор-2-метил-4-изотиазолин-3-она [EC № 247-500-7] и 2-метил-2H-изотиазол-3-она [EC № 220-239-6] (3:1))
- Сигнальное слово: Предупреждение
- Заявления об опасности:
  H317: Может вызвать аллергическую реакцию кожи.
- Предупреждающие заявления: P261: Избегайте вдыхания пыли/паров/газа/тумана/паров/спрея.
- P280: Надевайте защитные перчатки.
- P362+P364: Снимите загрязненную одежду и постирайте ее перед повторным использованием.
- P333+P313: При появлении раздражения кожи или сыпи: обратитесь к врачу.
- P321: Немедленно обратитесь за помощью к врачу.
- P501: Утилизируйте содержимое/контейнер в соответствии с местными/региональными/национальными/международными правилами.

Версия: 05, 2024-01-12

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Раковый антиген 19-9 (CA 19-9) iFlash

REF	C86007-S	C86007	C86007-L
Σ	1×50 тестов/уп.	2×50 тестов/уп.	2×150 тестов/уп.
Системы:	iFlash 3000-C; iFlash 1800-A; iFlash 1200-A; iFlash 9000-A		
IVD	Для диагностики in vitro		

CE 2797

Название
Раковый антиген 19-9 (CA-19-9) iFlash

Уникальный идентификатор устройства
GMN: 692591270026H3

Предполагаемое использование
Анализ iFlash-CA 19-9 – это хемилюминесцентный иммуноферментный анализ с парамагнитными частицами (CLIA) для количественного определения углеводного антигена 19-9 (CA 19-9) в сыворотке и плазме крови человека, собранных у лиц с подозрением или подтверждением рака поджелудочной железы с помощью автоматического хемилюминесцентного иммуноанализатора. Анализ iFlash-CA 19-9 предназначен для использования специалистами лабораторий в качестве вспомогательного средства при ведении пациентов с раком поджелудочной железы в сочетании с другими клиническими методами.

Описание и объяснение
Углеводный антиген 19-9 (CA 19-9) - это моносиалоганглиозид, который существует в виде гликолипида, присоединенного к сиалилированному антигену группы крови Льюиса А. В сыворотке крови CA 19-9 представляет собой циркулирующий высокомолекулярный гликопротеин с высоким содержанием углеводов, связанный преимущественно с муцином с периодом полураспада около 14 ч.[1] CA 19-9 синтезируется нормальными протоковыми клетками поджелудочной железы и желчных путей человека, а также эпителием желудка, толстой кишки, эндометрия и слюнных желез. [2] Повышенные уровни CA 19-9 были обнаружены в сыворотке крови людей с раком поджелудочной железы.[2,3] Анализ CA 19-9 полезен для дифференциальной диагностики и мониторинга пациентов с карциномой поджелудочной железы.[4,5] Постоянное повышение уровня CA 19-9 после лечения может свидетельствовать об оккультном метастатическом и/или остаточном заболевании. Постоянное повышение уровня CA 19-9 может быть связано с прогрессированием злокачественного заболевания и плохим терапевтическим ответом. Снижение уровня CA 19-9 может свидетельствовать о благоприятном прогнозе и хорошем ответе на лечение [6,7].

Принцип анализа
Анализ iFlash-CA 19-9– это сэндвич-иммуноферментный анализ с использованием прямого хемилюминометрического метода.

- Инкубация: CA 19-9 в образце реагирует с парамагнитными микрочастицами, покрытыми антителом против CA 19-9, и конъюгатом антитела против CA 19-9, меченным акридиновым эфиром, образуя сэндвич-комплекс
- Промывка: под воздействием магнитного поля магнитные частицы прилипают к стенкам реакционной трубке, а несвязанные материалы смываются промывочным буфером.
- Запуск и измерение сигнала: В реакционную смесь добавляются пре-триггерный и триггерный раствор. Результирующая хемилюминесцентная реакция измеряется в относительных световых единицах (RLUs - OEO).
- Существует прямая зависимость между количеством CA 19-9 в образце и количеством RLU, определяемым оптической системой iFlash.
- Результаты определяются по калибровочной кривой, которая строится с помощью трехточечной калибровки и эталонной кривой, полученной из QR-кода реагента.

Реагенты

Компонент	1×50 тестов/уп.	2×50 тестов/уп.	2×150 тестов/уп.	Содержимое
R1	1 упаковка, 3,5 мл на упаковку	2 упаковки, 3,5 мл на упаковку	2 упаковки, 8,5 мл на упаковку	Моноклональные антитела CA 19-9, покрытые парамагнитными микрочастицы (мышь, 0,2 мг/мл); 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.
R2	1 упаковка, 4,0 мл в упаковке	2 упаковки по 4,0 мл в упаковке	2 упаковки по 7,8 мл в упаковке	Меченное акридинием моноклональное антитело CA 19-9 (мышь, 0,16 мкг/мл); 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.
CAL1	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	Калибратор 1, TRIS буфер с белком стабилизатор (BSA), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта, лиофилизированный продукт.
CAL2	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	Калибратор 2, CA белок 19-9 (человеческий) в TRIS буфер с белком стабилизатором белка (BSA), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта, лиофилизированный продукт.
CAL3	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	Калибратор 3, CA белок 19-9 (человеческий) в TRIS буфер с белком стабилизатором белка (BSA), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта, лиофилизированный продукт.

Необходимые (но не поставляемые в комплекте материалы)

REF	C89999/C89959/C89949, Пре-триггерный раствор (1x): раствор перекиси водорода.
REF	C89998/C89958/C89948, Триггерный раствор (1x): раствор гидроксида натрия.
REF	C89997, Промывочный буфер (1x): фосфатно-буферный солевой раствор.
REF	C80001, Промывочный буфер (10x): фосфатно-буферный солевой раствор.
REF	C6100, Реакционный сосуд.
REF	C89920, Разбавитель для образцов (Sample Diluent).
REF	ZCC058, Мультиконтроль опухолевых маркеров.
REF	CC816, Мультиконтроль опухолевых маркеров.

Система
Реагенты 1×50 тестов/уп. и 2×50 тестов/уп. применяются для хемилюминесцентного иммуноанализатора: iFlash 3000-C, iFlash 1200-A, iFlash 1800-A и iFlash 9000 CLIA-анализатора: iFlash 9000-A.
2×150 тестов/уп. применяется к CLIA-анализатору iFlash 9000: iFlash 9000-A.

Предупреждения и меры предосторожности

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Раковый антиген 19-9 (CA 19-9) iFlash

- Ни один из известных методов испытаний не может дать полной гарантии того, что продукты, полученные из биологических источников (человеческих/животных/микробных), не передадут инфекцию. Поэтому все биологические материалы следует рассматривать как потенциально инфекционные.
- Соблюдайте обычные меры предосторожности, необходимые для работы со всеми лабораторными реагентами.
- Утилизация всех отходов должна осуществляться в соответствии с местными правилами.
- Надевайте перчатки при работе с образцами и реагентами.
- Очистите и продезинфицируйте все пролитые образцы или реагенты используя подходящее дезинфицирующее средство.
- Триггерный раствор содержит гидроксид натрия (NaOH), следует избегать попадания в глаза.
- Все сотрудники лаборатории, использующие данный продукт, должны быть соответствующим образом обучены методам автоматизированного иммуноферментного анализа и использовать соответствующие лабораторные и индивидуальные средства защиты при работе с данным набором, а также использовать данный продукт в соответствии с маркировкой. Весь лабораторный персонал, использующий этот набор, должен быть также обучен и ознакомлен с интерпретацией результатов анализа.
- Для получения дополнительной информации о предупреждениях и мерах предосторожности, см. приложение Б.
- О любом серьезном инциденте, произошедшем с устройством необходимо сообщить производителю и компетентному органу государства-члена ЕС, в котором находится пользователь и/или пациент.
- Паспорт безопасности относится к паспорту безопасности (SDS). Пожалуйста, обращайтесь к местным торговым представителям или на сайт marketing@szyhlo.com. По запросу SDS будет предоставлен по электронной почте.

Работа с реагентами

- Реагенты не должны использоваться после указанного срока годности.
- Избегайте образования пузырьков при работе со всеми реагентами.
- Реагенты и калибраторы в упаковке готовы к использованию.
- Осторожно растворите содержимое каждого флакона калибратора, добавив ровно 1,0 мл дистиллированной или деионизированной воды. Оставьте на 15 минут в закрытом состоянии для восстановления. Тщательно перемешайте и не допускайте образования пузырьков.
- Калибраторы должны быть измерены в течение 30 минут после растворения, в противном случае они должны храниться в замороженном виде. Стабильность разведенного калибратора:
2-8°C: 9 дней;
20-25°C: 90 мин;
-20°C: 56 дней;
Замораживать не более 3 раз.
- Не смешивайте реагенты внутри набора реагентов или между наборами реагентов.
- Перед загрузкой набора реагентов iFlash в систему повторно взвесьте микрочастицы, слегка перевернув пакет с реагентом. Визуально проверьте флакон, чтобы убедиться в том, что микрочастицы ресуспендированы. Если микрочастицы все еще прилипают к флакону, продолжайте переворачивать флакон до тех пор, пока микрочастицы не будут полностью ресуспендированы. Если микрочастицы не ресуспендируются, не используйте их.
- Дополнительную информацию о мерах предосторожности при обращении с реагентами во время работы системы см. в инструкции по эксплуатации системы iFlash.

Хранение и стабильность
Хранение

- Хранить при температуре 2-8°C в вертикальном положении.
- Набор следует использовать сразу после извлечения из хранилища при температуре 2-8°C. Реагент не следует замораживать.

Стабильность

- Невскрытые упаковки сохраняют стабильность при температуре 2-8°C: до указанного срока годности.
- Вскрытые упаковки сохраняют стабильность при температуре 2-8°C: 56 дней.
- Упаковки находящиеся на борту: 56 дней.

Взятие и подготовка образцов

- Рекомендуемые образцы - сыворотка или плазма (гепарин лития, K2-EDTA и гепарин натрия).
- Перед проведением процедуры центрифугирования убедитесь, что в образцах сыворотки крови полностью сформировался сгусток. Для пациентов, проходящих лечение гепарином (антикоагулянтом), время образования сгустка в образцах сыворотки должно быть увеличено.
- Центрифугируйте образцы.
- Образцы могут храниться при комнатной температуре (20-25°C) в течение 24 часов.
- Образцы могут храниться при температуре 2-8°C в течение 10 дней.
- Образцы могут храниться при температуре -20°C в течение 90 дней.
- Замороженные образцы необходимо тщательно перемешать после оттаивания.
- Образцы рекомендуется замораживать не более чем на 2 раз.
- Перенесите только очищенный образец без липемического материала, если центрифугированные образцы имеют липидный слой сверху.
- При наличии сгустков фибрина и клеточного материала или после замораживания-размораживания образцы перед испытанием следует центрифугировать.
- Перед анализом убедитесь, что остатки фибрина и клеточного вещества удалены.
- Используйте с осторожностью при работе с образцами пациентов во избежание перекрестного загрязнения.
- Не используйте термически инактивированные образцы.
- Перед измерением убедитесь, что образцы пациента, калибраторы и контроль находятся при температуре окружающей среды (20-25°C).
- Другие типы пробирок для сбора образцов пока не исследовались этим методом.
- Тип пробирки для сбора образцов должен оставаться неизменным на протяжении всего процесса оценки мониторинга пациента или оценки серийных образцов.
- Характеристики тестирования образцов жидкости человеческого тела (кроме сыворотки/плазмы) или аутопсии пока не

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

уточнены. Прибор не способен проверять различные типы образцов, поэтому оператор должен использовать соответствующие типы образцов для тестирования.

Процедура анализа

- Подробную информацию о подготовке системы см. в инструкции по эксплуатации системы или в интерактивной справочной системе.
- Параметры конкретного теста, сохраненные в штрихкоде на упаковке с реагентом, считываются автоматически. Если штрих-код не удается считать, введите порядковые номера вручную.
- Загрузите реагент. Микрочастицы должны быть полностью суспендированы перед загрузкой реагента.
- Перед тестированием прибор автоматически ресуспендирует микрочастицы, чтобы они хорошо перемешались.
- При необходимости выполните калибровку.
- Поместите калибраторы CAL1, CAL2 и CAL3 в стойку для калибраторов в зоне образца. Держите калибраторы открытыми только во время калибровки.
- Сделайте калибровку, а затем сделайте пробный тест с помощью программного обеспечения iFlash.
- Загрузите образцы (для каждого определения необходимо 5 мкл образца в дополнение к емкости для образца и мертвому объему системы).
- Нажмите кнопку RUN, система iFlash автоматически выполнит все функции и подсчитает результаты.

Калибровка

- Прослеживаемость: Этот метод был стандартизирован с помощью внутреннего стандарта YHLO для CA 19-9.
- Каждый набор реагентов iFlash снабжен этикеткой с QR-кодом, содержащей информацию о калибровке конкретной партии реагентов.
- Для выполнения калибровки системы iFlash необходимо выполнить испытание CAL1. CAL2, и CAL3 в двух параллельных анализах, и предварительно определенная референсная калибровочная кривая адаптируется к анализатору.
- После того как калибровка принята и сохранена, все последующие образцы можно тестировать без дополнительной калибровки:
  - Через 56 дней при использовании той же партии реагентов.
  - Используется набор реагентов с новым номером партии.
  - Органы управления находятся вне зоны действия.
  - Требуется в соответствии с действующими нормами.

Диапазон измерения

2,0-1200 Ед./мл

Значения ниже нижнего предела диапазона измерений представлены как <2,0 Ед./мл. Значения, превышающие верхний предел диапазона измерений, представляются как >1200 Ед/мл.

Разбавление

Образцы с концентрацией выше диапазона измерения можно разбавить разбавителем для образцов. Максимальный коэффициент разбавления составляет 1:10, либо автоматически анализатором, либо вручную.

После ручного разбавления умножьте результат на коэффициент разбавления.

После разбавления анализатором программное обеспечение автоматически учитывает разбавление при расчете концентрации образца.

Контроль качества

Для контроля качества рекомендуется использовать YHLO Tumor Marker Multi Control, EVER-BLUE Tumor Marker Multi Control. Кроме того, можно использовать другие коммерчески доступные материалы для контроля качества, содержащие не менее двух уровней аналитов, которые были проверены лабораторией.

Контроли для разных уровней должны проводиться индивидуально не реже одного раза в 24 часа, когда тест используется, один раз для каждого набора реагентов и после каждой калибровки или в соответствии с местными правилами, инструкциями или требованиями аккредитации и требованиями контроля качества лаборатории пользователя. Следуйте инструкциям по обращению и хранению материалов для контроля качества. Каждая лаборатория должна установить свои собственные целевые значения и допустимые диапазоны для обеспечения надлежащей работы. Результаты контроля качества, выходящие за пределы допустимых диапазонов, могут указывать на недействительность результатов теста, в этом случае можно предпринять следующие действия:

- Убедитесь, что срок годности материалов не истек.
- Убедитесь, что было проведено необходимое техническое обслуживание.
- Убедитесь, что анализ был проведен в соответствии с инструкцией по применению.
- Повторно проведите анализ со свежими образцами контроля качества.

При необходимости обратитесь за помощью к местному поставщику услуг технической поддержки или дистрибьютору.

Результат

Расчет

Система iFlash использует 4-параметрический метод подгонки данных к логистической кривой для построения калибровочной кривой и автоматического расчета концентрации аналита в каждом образце.

Результаты выдаются в Ед/мл.

Ожидаемые значения

Исследование анализа на образцах 277 внешне здоровых людей разных возрастных групп дало следующий результат:

< 37.00 Ед/мл (97.5-й процентиль)

В соответствии с рекомендациями каждая лаборатория устанавливает свой ожидаемый референсный диапазон для рассматриваемой группы

Ограничения

- Анализ iFlash-CA 19-9 предназначен только для определения CA 19-9 в сыворотке или плазме крови человека. (гепарин лития,

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Раковый антиген 19-9 (CA 19-9) iFlash

гепарин натрия и K2-EDTA). Он не был валидирован для использования в плазме с другими типами антикоагулянтов.

- Если результаты не согласуются с клиническими данными, предлагается провести дополнительное тестирование для подтверждения результата.
- В диагностических целях результаты следует интерпретировать в свете общей клинической картины пациента, включая симптомы и результаты клинической истории.
- Результаты альтернативных анализов могут быть не эквивалентны и не могут использоваться как взаимозаменяемые.
- На анализ не влияют (разница менее 10%) иктеричность (билирубин≤40 мг/дл), гемолиз (гемоглобин ≤1500 мг/дл), липемия (триглицериды≤2000 мг/дл) и Свободный белок сыворотки (≤10 г/дл).
- Вмешательства со стороны ревматоидного фактора не наблюдалось до концентрации 2000 МЕ/мл.
- Вмешательства со стороны HAMA не наблюдалось вплоть до концентрации 600 нг/мл.
- Вмешательства со стороны ANA не наблюдалось вплоть до концентрации 500 произвольных единиц /мл.

Функциональные характеристики
Ниже приведены репрезентативные эксплуатационные характеристики, результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться.

Прецизионность
Прецизионность iFlash-CA 19-9 определялись в соответствии с требованиями EP05-A3 CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): тест в течение 5 дней, в 3 местах, 2 прогона в день, 2 повтора в каждом прогоне. Результаты исследования представлены ниже:

Образец	Среднее значение (Ед/мл)	Повторяемость		Воспроизводимость	
		Стандартное отклонение (Ед/мл)	коэффициента вариации %	Стандартное отклонение (Ед/мл)	коэффициента вариации %
1	30.10	1.183	3.93%	1.844	6.13%
2	239.80	9.176	3.83%	17.726	7.39%
3	795.43	30.931	3.89%	49.386	6.21%
КК1	16.00	0.656	4.10%	0.846	5.29%
КК2	79.88	2.946	3.69%	5.721	7.16%

Аналитическая чувствительность

Предел обнаружения фона, предел обнаружения и предел количественного определения были определены в соответствии с требованиями CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP17-A2.
Предел обнаружения фона = 1 Ед/мл
Предел обнаружения = 2 Ед/мл
Предел количественного определения = 3 Ед/мл

Диапазон линейности
2,0-1200 Ед/мл
Линейность определялась в соответствии с требованиями CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP6-A.

Аналитическая специфичность

Были протестированы следующие препараты и вещества, вмешательства в анализ не обнаружено.

Субстанция	Концентрация
Адриамицин	75 мкг/мл
Циклофосфамид	1000 мкг/мл
Цисплатин	250 мкг/мл
5-фторурацил	500 мкг/мл
Метотрексат	1500 мкг/мл
Карбоплатин	1000 мкг/мл
Паклитаксел	5.5 мкг/мл
Этопозид	400 мкг/мл
Цитозин арабинозид	30 мкг/мл
Тамоксифен	50 мкг/мл
Винбластина сульфат	500 мкг/мл
Митомицин-С	100 мкг/мл
Раковый антиген 125	≤ 500 Ед/мл
Раковый антиген 15-3	≤ 500 Ед/мл
РЭА	200 нг./мл
Хорионический гонадотропин	1000 МЕ/мл

Клинические показатели

Было проведено сравнение анализатора iFlash-CA 19-9 (y) с коммерчески доступным анализом CA 19-9(x) на клинических образцах, и кривая была подогнана с помощью линейной регрессии (регрессия Пассинга-Баблока).
y=0.935x-0.681
T= 0.989
Концентрация образца: 2,06-1198,4 Ед/мл
Количество измеренных образцов: 106

Краткая информация о безопасности и производительности

Краткая информация о безопасности и производительности доступна на сайте https://ec.europa.eu/tools/eudamed.

Использованная литература

1. Ballehaninna UK, Chamberlain RS. The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal. J Gastrointest Oncol. 2012;3(2):105-19.
2. Scarà S, Bottoni P, et al. CA 19-9: Biochemical and Clinical Aspects. Adv Exp Med Biol. 2015;867:247-60.
3. Duffy MH, Sturgeon C, et al. Tumor markers in pancreatic cancer: a European Group on Tumor Markers (EGTM) status report. Ann Oncol. 2010;21:441-7.
4. Xing H, Wang J, et al. Diagnostic Value of CA 19-9 and Carcinoembryonic Antigen for Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis. Gastroenterol Res Pract. 2018;2018:8704751.
5. Neuzillet C, Gaujoux S, et al. Pancreatic cancer: French clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, ACHBT, AFC). Dig Liver Dis. 2018;50(12):1257-1271.
6. Schultz NA, Christensen IJ, et al. Diagnostic and Prognostic Impact of Circulating YKL-40, IL-6, and CA 19.9 in Patients with Pancreatic Cancer. PLoS One. 2013;8(6):e67059.
7. Haas M, Heinemann V, et al. Prognostic value of CA 19-9, CEA, CRP, LDH and bilirubin levels in locally advanced and metastatic pancreatic cancer: results from a multicenter, pooled analysis of patients receiving palliative chemotherapy. J Cancer Res Clin Oncol. 2013;139(4):681-9.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Раковый антиген 19-9 (CA 19-9) iFlash

Shenzhen YHLO Biotech Co., Ltd.,
Building 1, YHLO Biopark, Baolong 2nd Road, Baolong Subdistrict, Longgang District, Shenzhen, Guangdong, 518116, Китай
Тел.: +86-0755-26473359

EC REP Шанхай Интернешнл Холдинг Корп., ГмбХ (Европа). Эйфештрассе 80, 20537 Гамбург, Германия

Приложение А

Аббревиатура	Объяснение
REF	Каталожный номер (артикул)
CAL	Калибратор
R	Реагент
Σ	Содержит количество <n> тестов
SYSTEM	Анализаторы/приборы, на которых можно использовать реагенты
	Производитель
EC REP	Уполномоченный представитель в Европейском сообществе
	Импортер
CE 2797	Маркировка соответствия CE с идентификационным номером нотифицированного органа
	Осторожно
	Ознакомьтесь с инструкцией по применению
IVD	Для диагностики In vitro
LOT	Номер лота
CN	Страна-производитель, дата изготовления
UDI	Уникальный идентификатор устройства
	Срок годности
2℃ 8℃	Температурный лимит
	Биологический риск
GHS07	Изображения для предупреждения
	Этой стороной вверх

Приложение Б:

- Опасный компонент: 0,05% ProClin 300 (реакционная масса из: 5-хлор-2-метил-4-изотиазолин-3-она [EC № 247-500-7] и 2-метил-2H-изотиазол-3-она [EC № 220-239-6] (3:1))
- Сигнальное слово: Предупреждение
- Заявления об опасности:
  H317: Может вызвать аллергическую реакцию кожи.
- Предупреждающие заявления:
- P261: Избегайте вдыхания пыли/паров/газа/тумана/паров/спрея.
- P280: Надевайте защитные перчатки.
- P362+P364: Снимите загрязненную одежду и постирайте ее перед повторным использованием.
- P333+P313: При появлении раздражения кожи или сыпи: обратитесь к врачу.
- P321: Немедленно обратитесь за помощью к врачу.
- P501: Утилизируйте содержимое/контейнер в соответствии с местными/региональными/национальными/международными правилами.

Версия: 05, 2024-01-12

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Раковый антиген 125 (CA 125) iFlash

REF	C86005-S	C86005	C86005-L
Σ	1×50 тестов/уп.	2×50 тестов/уп.	2×150 тестов/уп.
Системы:	iFlash 3000-C; iFlash 1800-A; iFlash 1200-A; iFlash 9000-A		
IVD	Для диагностики in vitro		

CE 2797

Название
Раковый антиген 125 (CA 125) iFlash

Уникальный идентификатор устройства
GMN: 692591270024GX

Предполагаемое использование
Анализ iFlash-CA 125 – это хемилюминесцентный иммуноферментный анализ с парамагнитными частицами (CLIA) для количественного определения ракового антигена 125 (CA 125) в сыворотке и плазме крови человека, взятых у лиц с подозрением или подтверждением рака яичников, с помощью автоматического хемилюминесцентного иммуноанализатора. Анализатор iFlash-CA 125 предназначен для использования специалистами лабораторий в качестве вспомогательного средства при мониторинге лечения пациентов с раком яичников наряду с другими клиническими методами.

Описание и объяснение
Раковый антиген 125 (CA 125) - это повторяющийся эпитоп muc-16, который играет ключевую роль в усилении пролиферации раковых клеток и подавлении противоракового иммунного ответа. Биохимически CA 125 представляет собой гликопротеин O-связанного типа, а его молекулярная масса оценивается в 2,5-5 миллоДальтонов. [1] Повышенный уровень CA 125 наблюдается у 90 процентов пациентов с поздней стадией рака яичников и в 50 процентах случаев с ранней стадией заболевания. [2,3] Поскольку CA 125 легко измеряется, прост в оценке и отражает рост опухоли, он считается особенно эффективным методом оценки эффективности лечения и выявления рецидивов заболевания.[4-7] Снижение уровня CA 125 до и после первичного лечения может предсказать прогноз больных раком яичников.[8-10]
Повышение уровня CA 125 может наблюдаться примерно у 1-2% здоровых людей [11] и у 5% людей с незлокачественными заболеваниями, например, у женщин в фолликулярной фазе менструального цикла[12] и у людей с доброкачественными заболеваниями печени, такими как цирроз и гепатит. [13,14] Повышенные значения CA 125 также были зарегистрированы у 28% лиц со злокачественными новообразованиями, не связанными с яичниками.[15-17] Из-за ограниченной специфичности и чувствительности CA 125 сам по себе не является полезным скрининговым анализом для выявления рака яичников у бессимптомного населения.

Принцип анализа
Анализ iFlash-CA 125 – это сэндвич-иммуноферментный анализ с использованием прямого хемилюминометрического метода.

- Инкубация: CA 125 в образце реагирует с парамагнитными микрочастицами, покрытыми антителом против CA 125, и конъюгатом антитела против CA 125, меченным акридиновым эфиром, образуя сэндвич-комплекс
- Промывка: под воздействием магнитного поля магнитные частицы прилипают к стенкам реакционной трубке, а несвязанные материалы смываются промывочным буфером.
- Запуск и измерение сигнала: В реакционную смесь добавляются пре-триггерный и триггерный раствор. Результирующая хемилюминесцентная реакция измеряется в относительных световых единицах (RLUs - OEO).
- Существует прямая зависимость между количеством CA 125 в образце и количеством RLU, определяемым оптической системой iFlash.
- Результаты определяются по калибровочной кривой, которая строится с помощью трехточечной калибровки и эталонной кривой, полученной из QR-кода реагента.

Реагенты

Компонент	1×50 тестов/уп.	2×50 тестов/уп.	2×150 тестов/уп.	Содержимое
R1	1 упаковка, 3,5 мл на упаковку	2 упаковки, 3,5 мл на упаковку	2 упаковки, 8,5 мл на упаковку	Парамагнитные микрочастицы, покрытые антителом Anti-CA 125 (мышь, 0,15 мг/мл), 0,1% ProClin 300 в качестве консерванта.
R2	1 упаковка, 4,0 мл в упаковке	2 упаковки по 4,0 мл в упаковке	2 упаковки по 7,8 мл в упаковке	меченый акридиновым эфиром конъюгат анти-CA125 антител (мышь, 0,2 мкг/мл), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.
CAL1	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	Калибратор 1, TRIS-буфер с белковым стабилизатором (BSA), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.
CAL2	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	Калибратор 2, белок CA 125 (человеческий) в буфере TRIS со стабилизатором белка (BSA), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.
CAL3	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	Калибратор 3, белок CA 125 (человеческий) в буфере TRIS со стабилизатором белка (BSA), 0,05% ProClin 300

Необходимые (но не поставляемые в комплекте материалы)

REF	C89999/C89959/C89949, Пре-триггерный раствор (1x): раствор перекиси водорода.
REF	C89998/C89958/C89948, Триггерный раствор (1x): раствор гидроксида натрия.
REF	C89997, Промывочный буфер (1x): фосфатно-буферный солевой раствор.
REF	C80001, Промывочный буфер (10x): фосфатно-буферный солевой раствор.
REF	C6100, Реакционный сосуд.
REF	C89920, Разбавитель для образцов (Sample Diluent).
REF	ZCC058, Мультиконтроль опухолевых маркеров.
REF	CC816, Мультиконтроль опухолевых маркеров.

Система
Реагенты 1×50 тестов/уп. и 2×50 тестов/уп. применяются для хемилюминесцентного иммуноанализатора: iFlash 3000-C, iFlash 1200-A, iFlash 1800-A и iFlash 9000 CLIA-анализатора: iFlash 9000-A.
2×150 тестов/уп. применяется к CLIA-анализатору iFlash 9000: iFlash 9000-A.

Предупреждения и меры предосторожности

- Ни один из известных методов испытаний не может дать полной гарантии того, что продукты, полученные из биологических источников

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

(человеческих/животных/микробных), не передадут инфекцию. Поэтому все биологические материалы следует рассматривать как потенциально инфекционные.

- Соблюдайте обычные меры предосторожности, необходимые для работы со всеми лабораторными реагентами.
- Утилизация всех отходов должна осуществляться в соответствии с местными правилами.
- Надевайте перчатки при работе с образцами и реагентами.
- Очистите и продезинфицируйте все пролитые образцы или реагенты используя подходящее дезинфицирующее средство.
- Триггерный раствор содержит гидроксид натрия (NaOH), следует избегать попадания в глаза.
- Все сотрудники лаборатории, использующие данный продукт, должны быть соответствующим образом обучены методам автоматизированного иммуноферментного анализа и использовать соответствующие лабораторные и индивидуальные средства защиты при работе с данным набором, а также использовать данный продукт в соответствии с маркировкой. Весь лабораторный персонал, использующий этот набор, должен быть также обучен и ознакомлен с интерпретацией результатов анализа.
- Для получения дополнительной информации о предупреждениях и мерах предосторожности, см. приложение Б.
- О любом серьезном инциденте, произошедшем с устройством необходимо сообщить производителю и компетентному органу государства-члена ЕС, в котором находится пользователь и/или пациент.
- Паспорт безопасности относится к паспорту безопасности (SDS). Пожалуйста, обращайтесь к местным торговым представителям или на сайт marketing@szyhlo.com. По запросу SDS будет предоставлен по электронной почте.

Работа с реагентами

- Реагенты не должны использоваться после указанного срока годности.
- Избегайте образования пузырьков при работе со всеми реагентами.
- Реагенты и калибраторы в упаковке готовы к использованию.
- Сразу после калибровки закройте флаконы с калибраторами и храните при температуре 2-8°C.
- Не смешивайте реагенты внутри набора реагентов или между наборами реагентов.
- Перед загрузкой набора реагентов iFlash в систему повторно взвесьте микрочастицы, слегка перевернув пакет с реагентом. Визуально проверьте флакон, чтобы убедиться в том, что микрочастицы ресуспендированы. Если микрочастицы все еще прилипают к флакону, продолжайте переворачивать флакон до тех пор, пока микрочастицы не будут полностью ресуспендированы. Если микрочастицы не ресуспендируются, не используйте их.
- Дополнительную информацию о мерах предосторожности при обращении с реагентами во время работы системы см. в инструкции по эксплуатации системы iFlash.

Хранение и стабильность
Хранение

- Хранить при температуре 2-8°C в вертикальном положении.
- Набор следует использовать сразу после извлечения из хранилища при температуре 2-8°C.
- Реагент не следует замораживать.

Стабильность

- Невскрытые упаковки сохраняют стабильность при температуре 2-8°C: до указанного срока годности.
- Вскрытые упаковки сохраняют стабильность при температуре 2-8°C: 56 дней.
- Упаковки находящиеся на борту: 56 дней.

Взятие и подготовка образцов

- Рекомендуемые образцы - сыворотка или плазма (гепарин лития, K2-EDTA и гепарин натрия).
- Перед проведением процедуры центрифугирования убедитесь, что в образцах сыворотки крови полностью сформировался сгусток. Для пациентов, проходящих лечение гепарином (антикоагулянтом), время образования сгустка в образцах сыворотки должно быть увеличено.
- Центрифугируйте образцы.
- Образцы могут храниться при комнатной температуре (20-25°C) в течение 24 часов.
- Образцы могут храниться при температуре 2-8°C в течение 5 дней.
- Образцы могут храниться при температуре -20°C в течение 90 дней.
- Замороженные образцы необходимо тщательно перемешать после оттаивания.
- Образцы предлагается замораживать не более 1 раз.
- Перенесите только очищенный образец без липемического материала, если центрифугированные образцы имеют липидный слой сверху.
- При наличии сгустков фибрина и клеточного материала или после замораживания-размораживания образцы перед испытанием следует центрифугировать.
- Перед анализом убедитесь, что остатки фибрина и клеточного вещества удалены.
- Используйте с осторожностью при работе с образцами пациентов во избежание перекрестного загрязнения.
- Не используйте термически инактивированные образцы.
- Перед измерением убедитесь, что образцы пациента, калибраторы и контроль находятся при температуре окружающей среды (20-25°C).
- Другие типы пробирок для сбора образцов пока не исследовались этим методом.
- Тип пробирки для сбора образцов должен оставаться неизменным на протяжении всего процесса оценки мониторинга пациента или оценки серийных образцов.
- Характеристики тестирования образцов жидкости человеческого тела (кроме сыворотки/плазмы) или аутопсии пока не уточнены. Прибор не способен проверять различные типы образцов, поэтому оператор должен использовать соответствующие типы образцов для тестирования.

Процедура анализа

- Подробную информацию о подготовке системы см. в инструкции по эксплуатации системы или в интерактивной справочной системе.
- Информация о реагентах автоматически считывается по штрих-коду на флаконах с реагентами. Если штрих-код не считывается, введите порядковый номер вручную.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

- Загрузите реагент. Микрочастицы должны быть полностью суспендированы перед загрузкой реагента.
- Перед тестированием прибор автоматически ресуспендирует микрочастицы, чтобы они хорошо перемешались.
- При необходимости выполните калибровку.
- Поместите калибраторы CAL1, CAL2 и CAL3 в стойку для калибраторов в зоне образца. Держите калибраторы открытыми только во время калибровки.
- Сделайте калибровку, а затем сделайте пробный тест с помощью программного обеспечения iFlash.
- Загрузите образцы (для каждого определения необходимо 5 мкл образца в дополнение к емкости для образца и мертвому объему системы).
- Нажмите кнопку RUN, система iFlash автоматически выполнит все функции и подсчитает результаты.

Калибровка

- Прослеживаемость: Этот метод был стандартизирован с помощью внутреннего стандарта YHLO для CA 125.
- Каждый набор реагентов iFlash снабжен этикеткой с QR-кодом, содержащей информацию о калибровке конкретной партии реагентов.
- Для выполнения калибровки системы iFlash необходимо выполнить испытание CAL1. CAL2, и CAL3 в двух параллельных анализах, и предварительно определенная референсная калибровочная кривая адаптируется к анализатору.
- После того как калибровка принята и сохранена, все последующие образцы можно тестировать без дополнительной калибровки:
    - Через 56 дней при использовании той же партии реагентов.
    - Используется набор реагентов с новым номером партии.
    - Органы управления находятся вне зоны действия.
    - Требуется в соответствии с действующими нормами.

Диапазон измерения
1,2-5000 Ед./мл
Значения ниже нижнего предела диапазона измерений представлены как <1,2 Ед./мл. Значения, превышающие верхний предел диапазона измерений, представляются как >5000 Ед/мл.

Разбавление
Образцы с концентрацией выше диапазона измерения можно разбавить разбавителем для образцов. Максимальный коэффициент разбавления составляет 1:5, либо автоматически анализатором, либо вручную.
После ручного разбавления умножьте результат на коэффициент разбавления.
После разбавления анализатором программное обеспечение автоматически учитывает разбавление при расчете концентрации образца.

Контроль качества

Для контроля качества рекомендуется использовать YHLO Tumor Marker Multi Control, EVER-BLUE Tumor Marker Multi Control. Кроме того, можно использовать другие коммерчески доступные материалы для контроля качества, содержащие не менее двух уровней аналитов, которые были проверены лабораторией.
Контроли для разных уровней должны проводиться индивидуально не реже одного раза в 24 часа, когда тест используется, один раз для каждого набора реагентов и после каждой калибровки или в соответствии с местными правилами, инструкциями или требованиями аккредитации и требованиями контроля качества лаборатории пользователя. Следуйте инструкциям по обращению и хранению материалов для контроля качества. Каждая лаборатория должна установить свои собственные целевые значения и допустимые диапазоны для обеспечения надлежащей работы. Результаты контроля качества, выходящие за пределы допустимых диапазонов, могут указывать на недействительность результатов теста, в этом случае можно предпринять следующие действия:

- Убедитесь, что срок годности материалов не истек.
- Убедитесь, что было проведено необходимое техническое обслуживание.
- Убедитесь, что анализ был проведен в соответствии с инструкцией по применению.
- Повторно проведите анализ со свежими образцами контроля качества.

При необходимости обратитесь за помощью к местному поставщику услуг технической поддержки или дистрибьютору.

Результат

Расчет
Система iFlash использует 4-параметрический метод подгонки данных к логистической кривой для построения калибровочной кривой и автоматического расчета концентрации аналита в каждом образце.
Результаты выдаются в Ед/мл.

Ожидаемые значения
Исследование анализа на образцах 220 внешне здоровых людей разных возрастных групп дало следующий результат:
< 35 Ед/мл (95-й процентиль)

В соответствии с рекомендациями каждая лаборатория устанавливает свой ожидаемый референсный диапазон для рассматриваемой группы

Ограничения

- Набор реагентов iFlash предназначен только для определения CA 125 в сыворотке или плазме крови человека (литий-гепарин, K2-EDTA и гепарин натрия). Он не был валидирован для использования в плазме с другими типами антикоагулянтов.
- Если результаты не согласуются с клиническими данными, предлагается провести дополнительное тестирование для подтверждения результата.
- В диагностических целях результаты следует интерпретировать в свете общей клинической картины пациента, включая симптомы и результаты клинической истории.
- Образцы с видимым уровнем CA125, достигающим 80.000,000 Ед/мл, не проявляли эффекта захвата в анализе.
- На анализ не влияют (разница менее 10%) иктеричность (билирубин≤40 мг/дл), гемолиз (гемоглобин ≤2000 мг/дл), липемия

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Раковый антиген 125 (CA 125) iFlash

(триглицериды≤2000 мг/дл) и Свободный белок сыворотки (≤12 г/дл).

- Вмешательства со стороны ревматоидного фактора не наблюдалось до концентрации 2000 МЕ/мл.
- Вмешательства со стороны HAMA не наблюдалось вплоть до концентрации 600 нг/мл.
- Вмешательства со стороны ANA не наблюдалось вплоть до концентрации 500 произвольных единиц/мл.

Функциональные характеристики
Ниже приведены репрезентативные эксплуатационные характеристики, результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться.

Прецизионность
Прецизионность определялась с помощью iFlash-CA125, клинических образцов и контролей в соответствии с EP05-A3 CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): тест в течение 5 дней в 3 местах, 2 прогона в день, 3 повтора в каждом прогоне. Результаты исследования представлены ниже:

Образец	Среднее значение (Ед/мл)	Повторяемость		Воспроизводимость	
		Стандартное отклонение (Ед/мл)	коэффициента вариации %	Стандартное отклонение (Ед/мл)	коэффициента вариации %
1	36.01	0.78	2.16%	1.73	4.79%
2	470.25	10.78	2.29%	21.09	4.48%
3	2279.71	41.93	1.84%	81.50	3.57%
КК1	42.02	1.03	2.45%	2.22	5.29%
КК2	125.06	2.32	1.86%	4.84	3.87%

Аналитическая чувствительность

Предел обнаружения фона, предел обнаружения и предел количественного определения были определены в соответствии с требованиями CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP17-A2.
Предел обнаружения фона = 0,6 Ед/мл
Предел обнаружения = 1,2 Ед/мл
Предел количественного определения = 2,0 Ед/мл

Диапазон линейности
1,2-5000 Ед/мл
Линейность определялась в соответствии с требованиями CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP6-A.

Аналитическая специфичность

Были протестированы следующие препараты и вещества, вмешательства в анализ не обнаружено.

Субстанция	Концентрация
Адриамицин	75 мкг/мл
Циклофосфамид	1000 мкг/мл
Цисплатин	250 мкг/мл
5-фторурацил	500 мкг/мл
Метотрексат	1500 мкг/мл
Карбоплатин	1000 мкг/мл
Паклитаксел	5.5 мкг/мл
Этопозид	400 мкг/мл
Цитозин арабинозид	30 мкг/мл
Тамоксифен	50 мкг/мл
Винбластина сульфат	500 мкг/мл
Митомицин-С	100 мкг/мл
РЭА	200 нг./мл
Раковый антиген 15-3	≤ 500 Ед/мл
Раковый антиген 19-9	≤ 500 Ед/мл
Хорионический гонадотропин	1000 МЕ/мл

Клинические показатели

Было проведено сравнение анализатора iFlash-CA 125 (y) с коммерчески доступным анализом CA 125 (x) на клинических образцах, и кривая была подогнана с помощью линейной регрессии (регрессия Пассинга-Баблока).
y = 0.963x+0.515
T= 0.999
Концентрация образца: 1.24-4965 Ед/мл
Количество измеренных образцов: 111

Краткая информация о безопасности и производительности

Краткая информация о безопасности и производительности доступна на сайте https://ec.europa.eu/tools/eudamed.

Использованная литература

1. Jafari M, Hasanzadeh M, et al. Ultrasensitive bioassay of epitope of Mucin-16 protein (CA 125) in human plasma samples using a novel immunoassay based on silver conductive nano-ink: A new platform in early stage diagnosis of ovarian cancer and efficient management. Int J Biol Macromol. 2019;126:1255-65.
2. Jacobs I, Bast RC Jr. The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature. Hum Reprod. 1989;4(1):1-12.
3. Woolas RP, Xu FJ, et al. Elevation of multiple serum markers in patients with stage I ovarian cancer. J Natl Cancer Inst. 1993;85(21):1748-51.
4. 8.Boland JL, Zhou Q, et al. Utility of serum CA-125 monitoring in patients with ovarian cancer undergoing immune checkpoint inhibitor therapy. Gynecol Oncol. 2020;158(2):303-8.
5. Matsuhashi T, Takeshita T, et al. Serum CA 125 Level after Neoadjuvant Chemotherapy is Predictive of Prognosis and Debulking Surgery Outcomes in Advanced Epithelial Ovarian Cancer. J Nippon Med Sch. 2017;84(4):170-6.
6. Haque R, Skates SJ, et al. Feasibility, patient compliance and acceptability of ovarian cancer surveillance using two serum biomarkers and Risk of Ovarian Cancer Algorithm compared to standard ultrasound and CA 125 among women with BRCA mutations. Gynecol Oncol. 2020;157(2):521-8.
7. Piatek S, Panek G, et al. Rising serum CA-125 levels within the normal range is strongly associated recurrence risk and survival of ovarian cancer. J Ovarian Res. 2020;13(1):102.
8. Merlo S, Besic N, et al. Preoperative serum CA-125 level as a predictor for the extent of cytoreduction in patients with advanced stage epithelial ovarian cancer. Radiol Oncol. 2021.
9. Nakamura K, Kitahara Y, et al. Nadir CA-125 serum levels during neoadjuvant chemotherapy and no residual tumor at interval debulking surgery predict prognosis in advanced stage ovarian cancer. World J Surg Oncol. 2020;18(1):200.
10.Lin YH, Wu CH, et al. Prognostic significance of elevated pretreatment serum levels of CEA and CA-125 in epithelial ovarian cancer. Cancer Biomark. 2020;28(3):285-92.
11. Bast RC Jr, Klug TL, et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. N Engl J Med. 1983;309:883.
12.Masahashi T, Matsuzawa K, et al. Serum CA 125 levels in patients with endometriosis: changes of CA 125 levels during menstruation. Obstet Gynecol. 1988;72:328.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Раковый антиген 125 (CA 125) iFlash

13. Bergmann JF, Beaugrand M, et al. CA 125 (ovarian tumour-associated antigen) in ascitic liver diseases. Clin Chim Acta. 1986;155(2):163-5.
14. Bottoni P, Scatena R. The Role of CA 125 as Tumor Marker: Biochemical and Clinical Aspects. Adv Exp Med Biol. 2015;867:229-44.
15. Duk JM, Aalders JG, et al. CA 125: a useful marker in endometrial carcinoma. Am J Obstet Gynecol. 1986;155(5):1097-102.
16. Niloff JM, Knapp RC, et al. CA 125 antigen levels in obstetric and gynecologic patients. Obstet Gynecol. 1984;64:703.
17. Haga Y, Sakamoto K, et al. Clinical significance of serum CA 125 values in patients with cancers of the digestive system. Am J Med Sci. 1986;292:30.

Shenzhen YHLO Biotech Co., Ltd.,
Building 1, YHLO Biopark, Baolong 2nd Road, Baolong Subdistrict, Longgang District, Shenzhen, Guangdong, 518116, Китай
Тел.: +86-0755-26473359

Шанхай Интернешнл Холдинг Корп., ГмбХ (Европа). Эйфештрассе 80, 20537 Гамбург, Германия

Приложение А

Аббревиатура	Объяснение
REF	Каталожный номер (артикул)
CAL	Калибратор
R	Реагент
Σ	Содержит количество <n> тестов
SYSTEM	Анализаторы/приборы, на которых можно использовать реагенты
	Производитель
EC REP	Уполномоченный представитель в Европейском сообществе
	Импортер
CE 2797	Маркировка соответствия CE с идентификационным номером нотифицированного органа
	Осторожно
	Ознакомьтесь с инструкцией по применению
IVD	Для диагностики In vitro
LOT	Номер лота
CN	Страна-производитель, дата изготовления
UDI	Уникальный идентификатор устройства
	Срок годности
8℃ 2℃	Температурный лимит
	Биологический риск
GHS07	Изображения для предупреждения
	Этой стороной вверх

Приложение Б:

- Опасный компонент: 0,05% ProClin 300 (реакционная масса из: 5-хлор-2-метил-4-изотиазолин-3-она [EC № 247-500-7] и 2-метил-2H-изотиазол-3-она [EC № 220-239-6] (3:1))
- Сигнальное слово: Предупреждение
- Заявления об опасности:
  H317: Может вызвать аллергическую реакцию кожи.
- Предупреждающие заявления: P261: Избегайте вдыхания пыли/паров/газа/тумана/паров/спрея.
- P280: Надевайте защитные перчатки.
- P362+P364: Снимите загрязненную одежду и постирайте ее перед повторным использованием.
- P333+P313: При появлении раздражения кожи или сыпи: обратитесь к врачу.
- P321: Немедленно обратитесь за помощью к врачу.
- P501: Утилизируйте содержимое/контейнер в соответствии с местными/региональными/национальными/международными правилами.

Версия: 05, 2024-01-12

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Свободный ПСА (Free PSA) iFlash

REF	C86001-S	C86001	C86001-L
Σ	1×50 тестов/уп.	2×50 тестов/уп.	2×150 тестов/уп.
Системы:	iFlash 3000-C; iFlash 1800-A; iFlash 1200-A; iFlash 9000-A		
IVD	Для диагностики in vitro		

CE 2797

Название
Свободный ПСА (Free PSA) iFlash

Уникальный идентификатор устройства
GMN:692591270098HU

Предполагаемое использование
Анализ iFlash-Free PSA – это хемилюминесцентный иммуноферментный анализ с парамагнитными частицами (CLIA) для количественного определения свободного ПСА в сыворотке и плазме крови человека, взятых у лиц с подозрением на рак простаты с помощью автоматизированного хемилюминесцентного иммуноферментного анализатора. Анализ iFlash-Free PSA предназначен для использования специалистами лабораторий в качестве вспомогательного средства при диагностике рака предстательной железы наряду с другими клиническими методами.

Описание и объяснение
Простат-специфический антиген (ПСА) — это белок массой 33 кД, синтезируемый в эпителиальных клетках предстательной железы. Он представляет собой сериновую протеазу, относящуюся к подгруппе калликреинов.[1] ПСА содержится в сыворотке крови преимущественно в трех различных молекулярных формах: свободный ПСА (молекулярная масса 30 кД), связанный с альфа-2-макроглобулином (молекулярная масса 780 кД) и связанный с альфа-анти-химотрипсином (молекулярная масса 90 кД).[2]
Тест на ПСА позволяет врачам обнаружить рак простаты, пока он еще маленький, низкодифференцированный и локализованный.[3] Тест на ПСА эффективно снижает смертность от рака простаты.[4] Руководство Европейской ассоциации урологов (EAU) рекомендует предлагать раннее тестирование на ПСА хорошо информированным мужчинам с повышенным риском рака простаты.[5]
ПСА является простатоспецифическим, но не специфичным для рака простаты, а также повышается при других заболеваниях простаты (простатит, доброкачественная гиперплазия предстательной железы), и при диагностических процедурах, а также при некоторых физиологических процессах. Свободный ПСА при значениях <2 нг/мл и >10 нг/мл имеет высокий уровень специфичности, а значение >10 нг/мл также обладает высокой чувствительностью в выявлении рака простаты, и в этот момент данные значения представляют собой оптимальный режим для последующего лечения.[3]
В ряде исследований было обнаружено, что % свободного ПСА (FPSA) у пациентов с раком простаты значительно ниже, чем у пациентов с доброкачественными заболеваниями или нормальным контролем. Было доказано, что соотношение FPSA/TPSA повышает чувствительность и специфичность диагностики рака простаты [6].

Принцип анализа
Анализ iFlash-Free PSA – это сэндвич-иммуноферментный анализ с использованием прямого хемилюминометрического метода.

- Инкубация: Свободный ПСА в образце реагирует с покрытыми антителами против свободного ПСА парамагнитными микрочастицами и конъюгатом антител против свободного ПСА, меченным акридиновым эфиром, образуя сэндвич-комплекс.
- Промывка: под воздействием магнитного поля магнитные частицы прилипают к стенкам реакционного сосуда, а несвязанные материалы смываются промывочным буфером.
- Запуск и измерение сигнала: В реакционную смесь добавляются пре-триггерный и триггерный раствор. Результирующая хемилюминесцентная реакция измеряется в относительных световых единицах (ОЕО или RLU).
- Существует прямая зависимость между количеством свободного ПСА в образце и количеством ОЕО, определяемых оптической системой iFlash.
- Результаты определяются по калибровочной кривой, которая строится с помощью трехточечной калибровки и эталонной кривой, полученной из QR-кода реагента.

Реагенты

Компонент	1×50 тестов/уп.	2×50 тестов/уп.	2×150 тестов/уп.	Содержимое
R1	1 упаковка, 3,5 мл на упаковку	2 упаковки, 3,5 мл на упаковку	2 упаковки, 8,5 мл на упаковку	Антитела против свободного ПСА, покрытые парамагнитными микрочастицами (мышь, 0,2 мг/мл), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.
R2	1 упаковка, 4,0 мл в упаковке	2 упаковки по 4,0 мл в упаковке	2 упаковки по 7,8 мл в упаковке	Конъюгат антител против свободного ПСА с акридиновым эфиром (мышь, 0,04 мкг/мл), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.
CAL1	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	Калибратор 1, буфер TRIS с белковым стабилизатором (BSA), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.
CAL2	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	Калибратор 2, Свободный белок PSA (человеческий) в буфере TRIS со стабилизатором белка (BSA), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.
CAL3	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	Калибратор 3, Свободный белок PSA (человеческий) в буфере TRIS со стабилизатором белка (BSA), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.

Необходимые (но не поставляемые в комплекте материалы)

REF	C89999/C89959/C89949, Пре-триггерный раствор (1x): раствор перекиси водорода.
REF	C89998/C89958/C89948, Триггерный раствор (1x): раствор гидроксида натрия.
REF	C89997, Промывочный буфер (1x): фосфатно-буферный солевой раствор.
REF	C80001, Промывочный буфер (10x): фосфатно-буферный солевой раствор.
REF	C6100, Реакционный сосуд.
REF	ZCC058, Мультиконтроль опухолевых маркеров.
REF	CC816, Мультиконтроль опухолевых маркеров.

Система
Реагенты 1×50 тестов/уп. и 2×50 тестов/уп. применяются для хемилюминесцентного

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

иммуноанализатора: iFlash 3000-C, iFlash 1200-A, iFlash 1800-A и iFlash 9000 CLIA-анализатора: iFlash 9000-A.
2×150 тестов/уп. применяется к CLIA-анализатору iFlash 9000: iFlash 9000-A.

Предупреждения и меры предосторожности

- Ни один из известных методов испытаний не может дать полной гарантии того, что продукты, полученные из биологических источников (человеческих/животных/микробных), не передадут инфекцию. Поэтому все биологические материалы следует рассматривать как потенциально инфекционные.
- Соблюдайте обычные меры предосторожности, необходимые для работы со всеми лабораторными реагентами.
- Утилизация всех отходов должна осуществляться в соответствии с местными правилами.
- Надевайте перчатки при работе с образцами и реагентами.
- Очистите и продезинфицируйте все пролитые образцы или реагенты используя подходящее дезинфицирующее средство.
- Триггерный раствор содержит гидроксид натрия (NaOH), следует избегать попадания в глаза.
- Все сотрудники лаборатории, использующие данный продукт, должны быть соответствующим образом обучены методам автоматизированного иммуноферментного анализа и использовать соответствующие лабораторные и индивидуальные средства защиты при работе с данным набором, а также использовать данный продукт в соответствии с маркировкой. Весь лабораторный персонал, использующий этот набор, должен быть также обучен и ознакомлен с интерпретацией результатов анализа.
- Для получения дополнительной информации о предупреждениях и мерах предосторожности, см. приложение Б.
- О любом серьезном инциденте, произошедшем с устройством необходимо сообщить производителю и компетентному органу государства-члена ЕС, в котором находится пользователь и/или пациент.
- Паспорт безопасности относится к паспорту безопасности (SDS). Пожалуйста, обращайтесь к местным торговым представителям или на сайт marketing@szyhlo.com. По запросу SDS будет предоставлен по электронной почте.

Работа с реагентами

- Реагенты не должны использоваться после указанного срока годности.
- Избегайте образования пузырьков при работе со всеми реагентами.
- Реагенты и калибраторы в упаковке готовы к использованию.
- Сразу после калибровки закройте флаконы с калибраторами и храните при температуре 2-8°C.
- Не смешивайте реагенты внутри набора реагентов или между наборами реагентов.
- Перед загрузкой набора реагентов iFlash-Свободный ПСА в систему повторно взвесьте микрочастицы, слегка перевернув пакет с реагентом. Визуально проверьте флакон, чтобы убедиться в том, что микрочастицы ресуспендированы. Если микрочастицы все еще прилипают к флакону, продолжайте переворачивать флакон до тех пор, пока микрочастицы не будут полностью ресуспендированы. Если микрочастицы не ресуспендируются, не используйте их.
- Дополнительную информацию о мерах предосторожности при обращении с реагентами во время работы системы см. в инструкции по эксплуатации системы iFlash.

Хранение и стабильность

Хранение

- Хранить при температуре 2-8°C в вертикальном положении.
- Набор следует использовать сразу после извлечения из хранилища при температуре 2-8°C.
- Реагент не следует замораживать.

Стабильность

- Невскрытые упаковки сохраняют стабильность при температуре 2-8°C: до указанного срока годности.
- Вскрытые упаковки сохраняют стабильность при температуре 2-8°C: 56 дней.
- Упаковки находящиеся на борту: 56 дней.

Взятие и подготовка образцов

- Рекомендуемые образцы - сыворотка или плазма (гепарин лития, K2-EDTA и гепарин натрия).
- Перед проведением процедуры центрифугирования убедитесь, что в образцах сыворотки крови полностью сформировался сгусток. Для пациентов, проходящих лечение гепарином (антикоагулянтом), время образования сгустка в образцах сыворотки должно быть увеличено.
- Центрифугируйте образцы.
- Образцы могут храниться при комнатной температуре (20-25°C) в течение 8 часов.
- Образцы могут храниться при температуре 2-8°C в течение 3 дней.
- Образцы могут храниться при температуре -20°C в течение 90 дней.
- Замороженные образцы необходимо тщательно перемешать после оттаивания.
- Образцы предлагается замораживать не более двух раз.
- Перенесите только очищенный образец без липемического материала, если центрифугированные образцы имеют липидный слой сверху.
- При наличии сгустков фибрина и клеточного материала или после замораживания-размораживания образцы перед испытанием следует центрифугировать.
- Перед анализом убедитесь, что остатки фибрина и клеточного вещества удалены.
- Используйте с осторожностью при работе с образцами пациентов во избежание перекрестного загрязнения.
- Не используйте термически инактивированные образцы.
- Перед измерением убедитесь, что образцы пациента, калибраторы и контроль находятся при температуре окружающей среды (20-25°C).
- Другие типы пробирок для сбора образцов пока не исследовались этим методом.
- Тип пробирки для сбора образцов должен оставаться неизменным на протяжении всего процесса оценки мониторинга пациента или оценки серийных образцов.
- Характеристики тестирования образцов жидкости человеческого тела (кроме сыворотки/плазмы) или аутопсии пока не уточнены. Прибор не способен проверять различные типы образцов, поэтому оператор

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

должен использовать соответствующие типы образцов для тестирования.

Процедура анализа

- Подробную информацию о подготовке системы см. в инструкции по эксплуатации системы или в интерактивной справочной системе.
- Информация о реагентах автоматически считывается по штрих-коду на флаконах с реагентами. Если штрих-код не считывается, введите порядковый номер вручную.
- Загрузите реагент. Микрочастицы должны быть полностью суспендированы перед загрузкой реагента.
- Перед тестированием прибор автоматически ресуспендирует микрочастицы, чтобы они хорошо перемешались.
- При необходимости выполните калибровку.
- Поместите калибраторы CAL1, CAL2 и CAL3 в стойку для калибраторов в зоне образца. Держите калибраторы открытыми только во время калибровки.
- Сделайте калибровку, а затем сделайте пробный тест с помощью программного обеспечения iFlash.
- Загрузите образцы (для каждого определения необходимо 10 мкл образца в дополнение к емкости для образца и мертвому объему системы).
- Нажмите кнопку RUN, система iFlash автоматически выполнит все функции и подсчитает результаты.

Калибровка

- Прослеживаемость: Данный анализ был стандартизирован по международному стандарту ВОЗ Простат-специфический антиген (человеческий) (свободный) Код NIBSC: 17/102.
- Каждый набор реагентов iFlash-Free PSA снабжен этикеткой с QR-кодом, содержащей информацию о калибровке конкретной партии реагентов.
- Чтобы выполнить калибровку iFlash-Free PSA, проведите в двух экземплярах тесты CAL1, CAL2 и CAL3, и предопределенная мастер-кривая будет адаптирована к анализатору.
- После того как калибровка iFlash-Free PSA принята и сохранена, все последующие образцы можно тестировать без дополнительной калибровки:
    - Через 56 дней при использовании той же партии реагентов.
    - Используется набор реагентов с новым номером партии.
    - Органы управления находятся вне зоны действия.
    - Требуется в соответствии с действующими нормами.

Диапазон измерения

0,02-30 нг/мл

Значения ниже нижнего предела диапазона измерений представлены как <0,02 нг/мл. Значения, превышающие верхний предел диапазона измерений, представляются как >30 нг/мл.

Разбавление

Образцы с концентрацией свободного ПСА выше диапазона измерения можно разбавить разбавителем для образцов. Максимальный коэффициент разбавления составляет 1:10, либо автоматически анализатором, либо вручную.

После ручного разбавления умножьте результат на коэффициент разбавления.

После разбавления анализатором программное обеспечение автоматически учитывает разбавление при расчете концентрации образца.

Контроль качества

Для контроля качества рекомендуется использовать YHLO Tumor Marker Multi Control, EVER-BLUE Tumor Marker Multi Control. Кроме того, можно использовать другие коммерчески доступные материалы для контроля качества, содержащие не менее двух уровней аналитов, которые были проверены лабораторией.

Контроли для разных уровней должны проводиться индивидуально не реже одного раза в 24 часа, когда тест используется, один раз для каждого набора реагентов и после каждой калибровки или в соответствии с местными правилами, инструкциями или требованиями аккредитации и требованиями контроля качества лаборатории пользователя. Следуйте инструкциям по обращению и хранению материалов для контроля качества. Каждая лаборатория должна установить свои собственные целевые значения и допустимые диапазоны для обеспечения надлежащей работы. Результаты контроля качества, выходящие за пределы допустимых диапазонов, могут указывать на недействительность результатов теста, в этом случае можно предпринять следующие действия:

- Убедитесь, что срок годности материалов не истек.
- Убедитесь, что было проведено необходимое техническое обслуживание.
- Убедитесь, что анализ был проведен в соответствии с инструкцией по применению.
- Повторно проведите анализ со свежими образцами контроля качества.

При необходимости обратитесь за помощью к местному поставщику услуг технической поддержки или дистрибьютору.

Результат

Расчет

Система iFlash использует 4-параметрический метод подгонки данных к логистической кривой для построения калибровочной кривой и автоматического расчета концентрации аналита в каждом образце.

Результаты выдаются в нг/мл.

Ожидаемые значения

Было проведено исследование образцов 478 мужчин (141 образец рака простаты с положительными результатами биопсии и 337 образцов без рака простаты с отрицательными результатами биопсии) в возрасте ≥50 лет, с общим ПСА в диапазоне от 4 до 10 нг/мл и цифровым ректальным исследованием без подозрений на рак простаты, рассчитывался % свободного ПСА (% FPSA=FPSA/TPSA*100% - где, FPSA – свободный ПСА, а TPSA – общий ПСА).

Результат % FPSA может быть использован для оценки необходимости биопсии простаты одним из двух способов:

1. Может быть рассмотрен относительный риск развития рака предстательной железы у отдельных мужчин; или
2. Лечение пациентов может осуществляться с использованием единого метода отсечения.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Свободный ПСА (Free PSA) iFlash

1) Индивидуальная оценка риска
Вероятность обнаружения PSA с TPSA в серой зоне (4-10 нг/мл) увеличивается с возрастом и при снижении соотношения FPSA/TPSA:

% FPSA	Возраст в годах	
	50-59	≥60
≤10%	50.8%	59.7%
10%-20%	25.8%	36.5%
20%-25%	13.1%	23.4%
>25%	7.3%	12.5%

2) Однократный анализ
Однократный анализ может быть использован для мужчин всех возрастных групп. Однократный анализ FPSA, равный 16%, дает чувствительность 75,9% и специфичность 72,4%. Однократное ограничение FPSA в 25% дает чувствительность 92,9% и специфичность 27,6%.

В соответствии с рекомендациями каждая лаборатория устанавливает свой ожидаемый референсный диапазон для рассматриваемой группы

Ограничения

- Набор iFlash-Free PSA предназначен только для определения свободного ПСА в сыворотке или плазме крови человека (литий-гепарин, K2-EDTA и гепарин натрия). Он не был валидирован для использования в плазме с другими типами антикоагулянтов.
- Если результаты не согласуются с клиническими данными, предлагается провести дополнительное тестирование для подтверждения результата.
- В диагностических целях результаты следует интерпретировать в свете общей клинической картины пациента, включая симптомы и результаты клинической истории.
- Образцы с видимым уровнем свободного ПСА, достигающим 4 000 нг/мл, не проявляли эффекта захвата в анализе iFlash-Free PSA.
- На анализ не влияют (разница менее 10%) иктеричность (билирубин≤65 мг/дл), гемолиз (гемоглобин ≤1500 мг/дл), липемия (триглицериды≤3000 мг/дл) и Свободный белок сыворотки (≤15 г/дл).
- Вмешательства со стороны ревматоидного фактора не наблюдалось до концентрации 2000 МЕ/мл.
- Вмешательства со стороны HAMA не наблюдалось вплоть до концентрации 600 нг/мл.
- Вмешательства со стороны ANA не наблюдалось вплоть до концентрации 500 произвольных единиц/мл.

Функциональные характеристики
Ниже приведены репрезентативные эксплуатационные характеристики, результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться.

Прецизионность
Прецизионность определялась с помощью iFlash-Free PSA, клинических образцов и контролей в соответствии с EP05-A3 CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): тест в течение 20 дней в 3 местах, 2 прогона в день, 2 повтора в каждом прогоне. Результаты исследования представлены ниже:

Образец	Среднее значение	Повторяемость		Воспроизводимость	
		Стандартное отклонение (нг/мл)	коэффициента вариации %	Стандартное отклонение (нг/мл)	коэффициента вариации %
1	0.71	0.027	3.80%	0.042	5.92%
2	4.53	0.124	2.74%	0.224	4.94%
3	18.37	0.438	2.38%	0.808	4.40%
KK1	2.06	0.073	3.54%	1.113	5.49%
KK2	5.69	0.153	2.69%	0.276	4.85%

Аналитическая чувствительность

Предел обнаружения фона, предел обнаружения и предел количественного определения были определены в соответствии с требованиями CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP17-A2.
Предел обнаружения фона = 0,01 нг/мл
Предел обнаружения = 0,02 нг/мл
Предел количественного определения = 0,04 нг/мл

Диапазон линейности
0,02-30 нг/мл
Линейность определялась в соответствии с требованиями CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP6-A.

Аналитическая специфичность
Аналитическая специфичность анализа iFlash-Free PSA была оценена с помощью PAP (КФ - Кислая фосфатаза) и PSA-ACT (ПСА-АКТ).

Аналог	Концентрация	Перекрестная реакция
PAP	1000 нг/мл	0.03%
PSA-ACT	100 нг/мл	0.24%

Были протестированы следующие препараты и вещества, вмешательства в анализ не обнаружено.

Субстанция	Концентрация
Циклофосфамид	1000 мкг/мл
Цисплатин	225 мкг/мл
5-фторурацил	500 мкг/мл
Метотрексат	1000 мкг/мл
Карбоплатин	1000 мкг/мл
Этопозид	400 мкг/мл
Тамоксифен	50 мкг/мл
Митомицин	25 мкг/мл
Флутамид	1000 мкг/мл
Таксол	5.5 мкг/мл
Доксорубицин	75 мкг/мл
Альфа-фетопротеин	1000 нг/мл
Раковый антиген 125	500 Ед/мл
Раковый антиген 19-9	600 Ед/мл
РЭА	200 нг/мл
ХГЧ	1000 МЕ/мл

Клинические показатели

Было проведено сравнение анализатора iFlash-Free PSA (y) с коммерчески доступным анализом свободного PSA (x) на клинических образцах, и кривая была подогнана с помощью линейной регрессии (регрессия Пассинга-Баблока).
y = 1.011x + 0.039
T=0.989
Концентрация образца: 0.23-29.87 нг/мл
Количество измеренных образцов: 120

Краткая информация о безопасности и производительности

Краткая информация о безопасности и производительности доступна на сайте https://ec.europa.eu/tools/eudamed.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Свободный ПСА (Free PSA) iFlash

Использованная литература
1. Henttu P, Vihko P. Prostate-specific antigen and human glandular kallikrein: two kallikreins of the human prostate. Ann Med. 1994;26(3):157-64.
2. Christensson A, Laurell CB, Lilja H. Enzymatic activity of prostatic specific antigen and its reactions with extracellular serine protease inhibitors. European Journal of Biochemistry, 1990; 194: 755-63.
3. Prcic A, Begic E, Hiros M. Usefulness of Total PSA Value in Prostate Diseases Diagnosis. Acta Inform Med. 2016;24(3):156-61.
4. Schroeder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. Lancet. 2014;384:2027-35.
5. N. Mottet, R.C.N. van den Bergh, et al. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology.
2020.
6. Shore ND, Pieczonka CM, Henderson RJ, et al. A comparison of prostate health index, total PSA, %free PSA, and proPSA in a contemporary US population-The MiCheck-01 prospective trial. Urol Oncol. 2020;38(8):e1-e10.

Shenzhen YHLO Biotech Co., Ltd.,
Building 1, YHLO Biopark, Baolong 2nd Road, Baolong Subdistrict, Longgang District, Shenzhen, Guangdong, 518116, Китай
Тел.: +86-0755-26473359

Шанхай Интернешнл Холдинг Корп., ГмбХ (Европа). Эйфештрассе 80, 20537 Гамбург, Германия

Приложение А

Аббревиатура	Объяснение
REF	Каталожный номер (артикул)
CAL	Калибратор
R	Реагент
Σ	Содержит количество <n> тестов
SYSTEM	Анализаторы/приборы, на которых можно использовать реагенты
	Производитель
EC REP	Уполномоченный представитель в Европейском сообществе
	Импортер
CE 2797	Маркировка соответствия CE с идентификационным номером нотифицированного органа
	Осторожно
	Ознакомьтесь с инструкцией по применению
IVD	Для диагностики In vitro
LOT	Номер лота
CN	Страна-производитель, дата изготовления
UDI	Уникальный идентификатор устройства
	Срок годности
8℃ 2℃	Температурный лимит
	Биологический риск
GHS07	Изображения для предупреждения
	Этой стороной вверх

Приложение Б:

- Опасный компонент: 0,05% ProClin 300 (реакционная масса из: 5-хлор-2-метил-4-изотиазолин-3-она [EC № 247-500-7] и 2-метил-2H-изотиазол-3-она [EC № 220-239-6] (3:1))
- Сигнальное слово: Предупреждение
- Заявления об опасности: H317: Может вызвать аллергическую реакцию кожи.
- Предупреждающие заявления: P261: Избегайте вдыхания пыли/паров/газа/тумана/паров/спрея.
- P280: Надевайте защитные перчатки.
- P362+P364: Снимите загрязненную одежду и постирайте ее перед повторным использованием.
- P333+P313: При появлении раздражения кожи или сыпи: обратитесь к врачу.
- P321: Немедленно обратитесь за помощью к врачу.
- P501: Утилизируйте содержимое/контейнер в соответствии с местными/региональными/национальными/международными правилами.

Версия: 04, 2024-01-12

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Тропонин I (Troponin-I) iFlash

REF	C89243-S	C89243	C89243-L
Σ	1×50 тестов/уп.	2×50 тестов/уп.	2×150 тестов/уп.
Системы:	iFlash 3000-C; iFlash 1800-A; iFlash 1200-A; iFlash 9000-A		
IVD	Для диагностики in vitro		

CE 2797

Название
Тропонин I (Troponin-I) iFlash

Уникальный идентификатор устройства
GMN: 692591270043H3

Предполагаемое использование
Анализ iFlash-Troponin-I - это хемилюминесцентный иммуноферментный анализ с парамагнитными частицами (CLIA) для количественного определения тропонина-I в сыворотке и плазме крови человека, взятых у лиц с подозрением или подтверждением инфаркта миокарда (ИМ) и повреждения сердечной мышцы с помощью автоматического хемилюминесцентного иммуноферментного анализатора. Анализатор iFlash-Troponin-I предназначен для использования специалистами лабораторий в качестве вспомогательного средства для диагностики и мониторинга инфаркта миокарда и повреждения сердечной мышцы наряду с другими клиническими методами.

Описание и объяснение
Комплекс сердечного тропонина (cTn) состоит из трех белков: Ca2+-связывающей (cTnC), тропомиозин-связывающей (cTnT) и ингибирующей (cTnI) субъединиц. Он является ключевой молекулой в регуляции сокращения сердечной мышцы человека.[1-2] Сердечные тропонины связаны с актином в сердечных миофибриллах, меньшая часть (3%-6%) растворима в цитоплазме. [3] Субъединица cTnI состоит из N-конца белка, IT-руки, ингибирующего и переключающего пептидов и C-конца.[4] Существует три различные тканеспецифические изоформы тропонина I, идентифицированные из скелетных и сердечных мышц, и его молекулярная масса составляет около 24000 дальтонов. [5-6]
Биохимические маркеры, включая общую креатинкиназу (CK), креатинкиназу-MB (CK-MB), изоформы MB и миоглобин, а также тропонины - сердечный тропонин I (cTnT) и сердечный тропонин I (CTnI) - используются для оценки состояния пациентов с подозрением на острый инфаркт миокарда (AMI). [7] Сердечный тропонин-I более чувствителен, чем креатинкиназа-МБ (КК-МБ), и остается повышенным после повреждения миокарда в течение более длительного времени.[8-9] Хотя тропонины в целом специфичны для повреждения миокарда, они не являются специфичными для определенного механизма повреждения миокарда. Любое состояние - острое или хроническое, - которое повреждает кардиомиоциты, может привести к измеримому повышению уровня циркулирующих тропонинов. Острые состояния, которые могут повышать уровень тропонинов, включают сердечную недостаточность, сепсис и тромбоэмболию легочной артерии[10].
Стойкое повышение сердечного тропонина на низком уровне обычно наблюдается у пациентов с хроническими сердечными заболеваниями, включая пациентов, стабилизированных через несколько месяцев после АКШ, и пациентов с хронической амбулаторной сердечной недостаточностью. [11,12] Andrews et al. отметили, что повышение сердечного тропонина-I наблюдается у пациентов со всеми сердечными осложнениями, а не только с ИМ, и предложили рутинный мониторинг сердечного тропонина-I в качестве эффективного и недорогого способа прогнозирования сердечных осложнений.[13] Исследования показали, что cTnT и cTnI выявляют острое повреждение миокарда с одинаковой клинической эффективностью у пациентов с ОИМ, классифицированных по критериям ВОЗ и сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ). По сравнению с cTnT, cTnI продемонстрировал более низкую начальную чувствительность и более высокую специфичность по сравнению с cTnT. cTnT повышался до более высоких относительных значений, чем cTnI. cTnT чаще повышался у пациентов с нестабильной стенокардией (НС), чем cTnI.[14,15

Принцип анализа
Анализ iFlash-Troponin-I - это сэндвич-иммуноанализ с использованием прямой хемилюминометрической техники.

- Инкубация: Антиген тропонина-I в образце реагирует с парамагнитными микрочастицами, покрытыми антителом против тропонина, и конъюгатом антитела против тропонина-I, меченным акридиновым эфиром, образуя сэндвич-комплекс.
- Промывка: Под действием магнитного поля магнитные частицы адсорбируются на стенке реакционной трубки, а несвязанные материалы смываются промывочным буфером.
- Запуск и измерение сигнала: В реакционную смесь добавляются пре-триггерный и триггерный раствор. Результирующая хемилюминесцентная реакция измеряется в относительных световых единицах (RLUs - OEO).
- Существует прямая зависимость между количеством тропонина-I в образце и количеством RLU, определяемым оптической системой iFlash.
- Результаты определяются по калибровочной кривой, которая строится с помощью трехточечной калибровки и эталонной кривой, полученной из QR-кода реагента.

Реагенты

Компонент	1×50 тестов/уп.	2×50 тестов/уп.	2×150 тестов/уп.	Содержимое
R1	1 упаковка, 3,5 мл на упаковку	2 упаковки, 3,5 мл на упаковку	2 упаковки, 8,5 мл на упаковку	Антитела против тропонина-I, покрытые парамагнитными микрочастицами (коза, 0,25 мг/мл), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.
R2	1 упаковка, 4,0 мл в упаковке	2 упаковки по 4,0 мл в упаковке	2 упаковки по 7,8 мл в упаковке	Конъюгат антитела акридиний-эстер-лалед против тропонина-I (мусел, 0,2 мкг/мл), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.
CAL1	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл на флакон	Калибратор 1, буфер TRIS со стабилизатором белка (BSA), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта, лиофилизированный.
CAL2	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл на флакон	Калибратор 2, белок тропонина-I (E.coli) в буфере TRIS со стабилизатором белка (BSA), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта, лиофилизированный.
CAL3	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл на флакон	Калибратор 3, белок Troponin-I (E.coli) в буфере TRIS со стабилизатором белка (BSA), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта, лиофилизированный.

Необходимые (но не поставляемые в комплекте материалы)

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Тропонин I (Troponin-I) iFlash

REF	C89999/C89959/C89949, Пре-триггерный раствор (1x): раствор перекиси водорода.
REF	C89998/C89958/C89948, Триггерный раствор (1x): раствор гидроксида натрия.
REF	C89997, Промывочный буфер (1x): фосфатно-буферный солевой раствор.
REF	C80001, Промывочный буфер (10x): фосфатно-буферный солевой раствор.
REF	C6100, Реакционный сосуд.
REF	ZCC057, Immunoassay Multi Контроль.
REF	CC817, Immunoassay Multi Контроль.

Система

Реагенты 1×50 тестов/комплект и 2×50 тестов/комплект применяются для хемилюминесцентного иммуноанализатора: iFlash 3000-C, iFlash 1200-A, iFlash 1800-A и iFlash 9000 CLIA-анализатора: iFlash 9000-A.

2×150 тестов/набор реагентов применяется к CLIA-анализатору iFlash 9000: iFlash 9000-A.

Предупреждения и меры предосторожности

- Ни один из известных методов испытаний не может дать полной гарантии того, что продукты, полученные из биологических источников (человеческих/животных/микробных), не передадут инфекцию. Поэтому все биологические материалы следует рассматривать как потенциально инфекционные.
- Соблюдайте обычные меры предосторожности, необходимые для работы со всеми лабораторными реагентами.
- Утилизация всех отходов должна осуществляться в соответствии с местными правилами.
- Надевайте перчатки при работе с образцами и реагентами.
- Очистите и продезинфицируйте все пролитые образцы или реагенты используя подходящее дезинфицирующее средство.
- Триггерный раствор содержит гидроксид натрия (NaOH), следует избегать попадания в глаза.
- Все сотрудники лаборатории, использующие данный продукт, должны быть соответствующим образом обучены методам автоматизированного иммуноферментного анализа и использовать соответствующие лабораторные и индивидуальные средства защиты при работе с данным набором, а также использовать данный продукт в соответствии с маркировкой. Весь лабораторный персонал, использующий этот набор, должен быть также обучен и ознакомлен с интерпретацией результатов анализа.
- Для получения дополнительной информации о предупреждениях и мерах предосторожности, см. приложение Б.
- О любом серьезном инциденте, произошедшем с устройством необходимо сообщить производителю и компетентному органу государства-члена ЕС, в котором находится пользователь и/или пациент.
- Паспорт безопасности относится к паспорту безопасности (SDS). Пожалуйста, обращайтесь к местным торговым представителям или на сайт marketing@szyhlo.com. По запросу SDS будет предоставлен по электронной почте.

Работа с реагентами

- Реагенты не должны использоваться после указанного срока годности.
- Избегайте образования пузырьков при работе со всеми реагентами.
- Реагенты в упаковке готовы к использованию.
- Осторожно растворите содержимое каждого флакона калибратора, добавив ровно 1,0 мл дистиллированной или деионизированной воды. Оставьте на 15 минут в закрытом состоянии для восстановления. Тщательно перемешайте и не допускайте образования пузырьков.
- Калибраторы должны быть измерены в течение 30 минут после растворения, в противном случае они должны храниться в замороженном виде.
    - Стабильность разведенного калибратора:
    - 2–8°C: 3 дня;
    - 20-25°C: 90 минут;
    - -20°C: 56 дней;
    - Процесс замораживания-оттаивания: не более 3 раз.
- Не смешивайте реагенты внутри набора реагентов или между наборами реагентов.
- Перед загрузкой набора реагентов iFlash в систему повторно взвесьте микрочастицы, слегка перевернув пакет с реагентом. Визуально проверьте флакон, чтобы убедиться в том, что микрочастицы ресуспендированы. Если микрочастицы все еще прилипают к флакону, продолжайте переворачивать флакон до тех пор, пока микрочастицы не будут полностью ресуспендированы. Если микрочастицы не ресуспендируются, не используйте их.
- Дополнительную информацию о мерах предосторожности при обращении с реагентами во время работы системы см. в инструкции по эксплуатации системы iFlash.

Хранение и стабильность

Хранение

- Хранить при температуре 2-8°C в вертикальном положении.
- Набор следует использовать сразу после извлечения из хранилища при температуре 2-8°C.
- Реагент не следует замораживать.

Стабильность

- Невскрытые упаковки сохраняют стабильность при температуре 2-8°C: до указанного срока годности.
- Вскрытые упаковки сохраняют стабильность при температуре 2-8°C: 42 дней.
- Упаковки, находящиеся на борту: 28 дней.

Взятие и подготовка образцов

- Рекомендуемые образцы - сыворотка или плазма (литиевый гепарин, гепарин натрия и K2-EDTA).
- Перед центрифугированием убедитесь, что в образцах сыворотки крови полностью сформировался сгусток. Для пациентов, проходящих лечение гепарином (антикоагулянтом), время образования сгустка в образцах сыворотки должно быть увеличено.
- Центрифугируйте образцы.
- Образцы могут храниться при комнатной температуре (20-25°C) в течение 7 часов.
- Образцы могут храниться при температуре 2-8°C в течение 5 дней.
- Образцы могут храниться при температуре -20°C в течение 90 дней.
- Замороженные образцы необходимо тщательно перемешать после оттаивания.
- Образцы рекомендуется замораживать не более чем 1 раз(а).
- Центрифугируйте образцы с липидным слоем на верхней части и переносите только

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

очищенный образец без липемического материала.
- При наличии сгустков фибрина и клеточного материала или после замораживания-размораживания образцы перед испытанием следует центрифугировать.
- Перед анализом убедитесь, что остатки фибрина и клеточного вещества удалены.
- Используйте с осторожностью при работе с образцами пациентов во избежание перекрестного загрязнения.
- Не используйте термически инактивированные образцы.
- Перед измерением убедитесь, что образцы пациента, калибраторы и контроль находятся при температуре окружающей среды (20-25°C).
- Другие типы пробирок для сбора образцов пока не исследовались этим методом.
- Тип пробирки для сбора образцов должен оставаться неизменным на протяжении всего процесса оценки мониторинга пациента или оценки серийных образцов.
- Характеристики тестирования образцов жидкости человеческого тела (кроме сыворотки/плазмы) или аутопсии пока не уточнены. Прибор не способен проверять различные типы образцов, поэтому оператор должен использовать соответствующие типы образцов для тестирования.

Процедура анализа

- Подробную информацию о подготовке системы см. в инструкции по эксплуатации системы или в интерактивной справочной системе.
- Параметры конкретного теста, сохраненные в штрихкоде на упаковке с реагентом, считываются автоматически. Если штрих-код не удается считать, введите порядковые номера вручную.
- Загрузите реагент. Микрочастицы должны быть полностью суспендированы перед загрузкой реагента.
- Перед тестированием прибор автоматически ресуспендирует микрочастицы, чтобы они хорошо перемешались.
- При необходимости выполните калибровку.
- Поместите калибраторы CAL1, CAL2, CAL3 в стойку для калибраторов в зоне образца. Держите калибраторы открытыми только во время калибровки.
- Сделайте калибровку, а затем сделайте пробный тест с помощью программного обеспечения iFlash.
- Загрузите образцы (для каждого определения необходимо 100 мкл образца в дополнение к емкости для образца и мертвому объему системы).
- Нажмите кнопку RUN, система iFlash автоматически выполнит все функции и подсчитает результаты.

Калибровка
- Прослеживаемость: Данный метод был стандартизирован с помощью внутреннего стандарта YHLO для тропонина-I.
- Каждый набор реагентов iFlash снабжен этикеткой с QR-кодом, содержащей информацию о калибровке конкретной партии реагентов.
- Для выполнения калибровки iFlash-выполните тест CAL1 и CAL, CAL3 в двух экземплярах, получите RLU порогового значения.
- После того как калибровка принята и сохранена, все последующие образцы можно тестировать без дополнительной калибровки:
  - Через 28 дней при использовании той же партии реагентов.
  - Используется набор реагентов с новым номером партии.
  - Органы управления находятся вне зоны действия.
  - Требуется в соответствии с действующими нормами.

Диапазон измерения
0,02-50 нг/мл.
Значения ниже нижнего предела диапазона измерений сообщаются как <0,02 нг/мл. Значения выше верхнего предела диапазона измерений сообщаются как >50 нг/мл.

Разбавление
Образцы с концентрацией тропонина-I выше диапазона измерения можно разбавить разбавителем для образцов. Максимальный коэффициент разбавления составляет 1:10, либо автоматически анализатором, либо вручную.
После ручного разбавления умножьте результат на коэффициент разбавления.
После разбавления анализатором программное обеспечение автоматически учитывает разбавление при расчете концентрации образца.

Контроль качества
Для контроля качества рекомендуются YHLO Immunoassay Multi Контроль and EVER-BLUE Immunoassay Multi Контроль.
Кроме того, можно использовать другие коммерчески доступные материалы контроля качества с не менее чем двумя уровнями аналита, проверенными лабораторией.
Контроли для разных уровней должны проводиться индивидуально не реже одного раза в 24 часа, когда тест используется, один раз для каждого набора реагентов и после каждой калибровки или в соответствии с местными правилами, инструкциями или требованиями аккредитации и требованиями контроля качества лаборатории пользователя. Следуйте инструкциям по обращению и хранению материалов для контроля качества. Каждая лаборатория должна установить свои собственные целевые значения и допустимые диапазоны для обеспечения надлежащей работы.
Результаты контроля качества, выходящие за пределы допустимых диапазонов, могут указывать на недействительность результатов теста, в этом случае можно предпринять следующие действия:
- Убедитесь, что срок годности материалов не истек.
- Убедитесь, что было проведено необходимое техническое обслуживание.
- Убедитесь, что анализ был проведен в соответствии с инструкцией по применению.
- Повторно проведите анализ со свежими образцами контроля качества.

При необходимости обратитесь за помощью к местному поставщику услуг технической поддержки или дистрибьютору.

Результат

Расчет
Система iFlash использует 4-параметрический метод подгонки логистической кривой для построения калибровочной кривой и

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Тропонин I (Troponin-I) iFlash

автоматического расчета концентрации аналита в каждом образце.
Результаты приведены в нг/мл.

Ожидаемые значения
Исследование анализа iFlash-Troponin-I на образцах 248 внешне здоровых людей разных возрастных групп дало следующий результат:
< 0,03 нг/мл (99-й процентиль)

Рекомендуется, чтобы каждая лаборатория установила свое собственное значение отсечения для конкретной группы населения.

Ограничения
- Анализ iFlash- Troponin-I ограничен определением тропонина-I в сыворотке или плазме человека (литий-гепарин, натрий-гепарин, K2-ЭДТА). Он не был проверен для использования на плазме с другими типами антикоагулянтов.
- Если результаты не согласуются с клиническими данными, предлагается провести дополнительное тестирование для подтверждения результата.
- В диагностических целях результаты следует интерпретировать в свете общей клинической картины пациента, включая симптомы, результаты клинического анамнеза.
- Образцы, содержащие видимый уровень тропонина-I до 500 нг/мл, не проявляли эффекта захвата в анализе iFlash-Troponin-I.
- На анализ не влияют (разница менее 10%) иктеричность (билирубин≤20 мг/дл), гемолиз (гемоглобин≤500 мг/дл), липемия (триглицериды ≤2000 мг/дл), общий белок в сыворотке крови (≤10 г/дл).
- Вмешательства со стороны ревматоидного фактора не наблюдалось до концентрации 2000 МЕ/мл.
- Вмешательства со стороны HAMA не наблюдалось вплоть до концентрации 600 нг/мл.
- Никакого влияния ANA не наблюдалось вплоть до концентрации 500 AU/мл.

Функциональные характеристики
Ниже приведены репрезентативные эксплуатационные характеристики, результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться.

Прецизионность
Прецизионность iFlash определялись в соответствии с требованиями EP05-A3 CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): тест в течение 5 дней, в 3 местах, 2 прогона в день, 3 повтора в каждом прогоне. Результаты исследования представлены ниже:

Образец	Среднее значение (нг/мл)	Повторяемость		Воспроизводимость	
		Стандартное отклонение (нг/мл)	коэффициента вариации %	Стандартное отклонение (нг/мл)	коэффициента вариации %
L	0.560	0.0248	4.43%	0.0369	6.59%
M	1.302	0.0268	2.06%	0.0594	4.56%
H	34.790	0.6711	1.93%	2.0236	5.82%
KK1	0.100	0.0040	4.00%	0.0087	8.70%
KK2	12.538	0.3517	2.81%	0.7640	6.09%

Аналитическая чувствительность
Предел обнаружения фона, предел обнаружения и предел количественного определения были определены в соответствии с требованиями CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP17-A2.
Предел обнаружения фона = 0,004 нг/мл
Предел обнаружения = 0,01 нг/мл
Предел количественного определения = 0,02 нг/мл

Диапазон линейности
0,02-50 нг/мл
Линейность определялась в соответствии с требованиями CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP6-A.

Аналитическая специфичность
Аналитическая специфичность анализа iFlash-Troponin-I была оценена с использованием cTnC, cTnT и sTnI.

Вариант	Концентрация	Перекрестная реактивность
cTnC	1000 нг/мл	0.07%
cTnT	1000 нг/мл	0.03%
sTnI	1000 нг/мл	0.05%

Клинические показатели
Было проведено сравнение анализа iFlash-Troponin-I (y) с коммерческим анализом Troponin-I (x) на клинических образцах, и кривая подогнана с помощью линейной регрессии (регрессия Пассинга-Баблока).
y = 0.955x + 0.003
T = 0.975
Концентрация образца: 0,02-48,97 нг/мл
Количество измеренных образцов: 122

Обзор безопасности и производительности
Сводка по безопасности и эффективности доступна по адресу https://ec.europa.eu/tools/eudamed

Использованная литература

1. Lindert S, Cheng Y, et al. Effects of HCM cTnI mutation R145G on troponin structure and modulation by PKA phosphorylation elucidated by molecular dynamics simulations. Biophys J. 2015;108(2):395-407.
2. Y. Cheng, S. Lindert, et al, Effects of cardiac troponin I mutation P83S on contractile properties and the modulation by PKA-mediated phosphorylation, J. Phys. Chem. B 120 (33) (2016) 8238–53.
3. Apple FS. Tissue specificity of cardiac troponin I, cardiac troponin T and creatine kinase-MB. Clin Chim Acta. 1999;284(2):151-9.
4. P.D. Stenson, M. Mort, et al, The human gene mutation database: building a comprehensive mutation repository for clinical and molecular genetics, diagnostic testing and personalized genomic medicine, Hum. Genet. 133 (1) (2014) 1-9.
5. Mair J, Wagner I, et al. Cardiac troponin I to diagnose myocardial injury. Lancet. 1993;341(8848):838-9.
6. Leszyk J, Dumaswala R,et al. Amino acid sequence of bovine cardiac troponin I. Biochemistry. 1988;27(8):2821-7.
7. Christenson RH, Newby LK, et al. Cardiac markers in the assessment of acute coronary syndromes. Md Med J. 1997.
8. Mangano DT, Browner WS, et al. Association of perioperative myocardial ischemia with cardiac morbidity and mortality in men undergoing noncardiac surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group. N Engl J Med. 1990;323(26):1781-8.
9. Adams JE 3rd, Sicard GA,et al. Diagnosis of perioperative myocardial infarction with measurement of cardiac troponin I. N Engl J Med. 1994;330(10):670-4.
10. de Lemos JA. Increasingly sensitive assays for cardiac troponins: a review. JAMA. 2013;309(21):2262-9.
11. Eggers KM, Lagerqvist B, et al. Pathophysiologic mechanisms of persistent cardiac troponin I elevation

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Тропонин I (Troponin-I) iFlash

in stabilized patients after an episode of acute coronary syndrome. Am Heart J. 2008;156(3):588-94.
12. Sato Y, Yamada T, et al. Persistently increased serum concentrations of cardiac troponin t in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy are predictive of adverse outcomes. Circulation. 2001;103(3):369-74.
13. Andrews N, Jenkins J, et al. Using postoperative cardiac Troponin-I (cTi) levels to detect myocardial ischaemia in patients undergoing vascular surgery. Cardiovasc Surg. 2001;9(3):254-65.
14. Welsh P, Preiss D, et al. Cardiac Troponin T and Troponin I in the General Population. Circulation. 2019;139(24):2754-64.
15. Hetland O, Dickstein K. Cardiac troponins I and T in patients with suspected acute coronary syndrome: a comparative study in a routine setting. Clin Chem. 1998;44(7):1430-6.

Shenzhen YHLO Biotech Co., Ltd.,
Building 1, YHLO Biopark, Baolong 2nd Road, Baolong Subdistrict, Longgang District, Shenzhen, Guangdong, 518116, Китай
Тел.: +86-0755-26473359

Шанхай Интернешнл Холдинг Корп., ГмбХ (Европа). Эйфештрассе 80, 20537 Гамбург, Германия

Приложение А

Аббревиатура	Объяснение
REF	Каталожный номер (артикул)
CAL	Калибратор
R	Реагент
Σ	Содержит количество <n> тестов
SYSTEM	Анализаторы/приборы, на которых можно использовать реагенты
	Производитель
EC REP	Уполномоченный представитель в Европейском сообществе
	Импортер
CE 2797	Маркировка соответствия CE с идентификационным номером нотифицированного органа
	Осторожно
	Ознакомьтесь с инструкцией по применению
IVD	Для диагностики In vitro
LOT	Номер лота
CN	Страна-производитель, дата изготовления
UDI	Уникальный идентификатор устройства
	Срок годности
8℃ 2℃	Температурный лимит
	Биологический риск
GHS07	Изображения для предупреждения
	Этой стороной вверх

Приложение Б

- Опасный компонент: 0,05% ProClin 300 (реакционная масса из: 5-хлор-2-метил-4-изотиазолин-3-она [EC № 247-500-7] и 2-метил-2H-изотиазол-3-она [EC № 220-239-6] (3:1))
- Сигнальное слово: Предупреждение
- Заявления об опасности:
  H317: Может вызвать аллергическую реакцию кожи.
- Предупреждающие заявления:
- P261: Избегайте вдыхания пыли/паров/газа/тумана/паров/спрея.
- P280: Надевайте защитные перчатки.
- P333+P313: При появлении раздражения кожи или сыпи: обратитесь к врачу.
- P362+P364: Снимите загрязненную одежду и постирайте ее перед повторным использованием.
- P321: Немедленно обратитесь за помощью к врачу.
- P501: Утилизируйте содержимое/контейнер в соответствии с местными/региональными/национальными/международными правилами.

Версия: 05, 2024-01-12

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Тропонин-I высокочувствительный (hs-cTnI) iFlash

REF	C86304	C86305	.
Σ	2×50 тестов/уп	1×50 тестов/уп.	
Системы:	iFlash 3000-C; iFlash 1800-A; iFlash 1200-A; iFlash 9000-A		
IVD	Для диагностики in vitro		

CE 2797

Название
Тропонин-I высокочувствительный (hs-cTnI) iFlash

Уникальный идентификатор устройства
GMN: 692591270266HR

Предполагаемое использование
Анализ iFlash-hs-cTnI представляет собой иммунохемилюминесцентный анализ парамагнитных частиц для количественного определения сердечного тропонина I (cTnI) в сыворотке и плазме человека, собранных у лиц с подозрением или подтвержденным инфарктом миокарда (ИМ) и повреждением сердечной мышцы с использованием автоматического анализатора иммунохемилюминесцентного анализа. Анализ iFlash-hs-cTnI должен использоваться лабораторными специалистами в качестве вспомогательного средства при диагностике и мониторинге инфаркта миокарда и повреждения сердечной мышцы вместе с другими клиническими методами.

Описание и объяснение
Комплекс сердечного тропонина (cTn) состоит из трех белков: cTnC: связывание Ca2+, cTnT: связывание тропомиозином и cTnI: ингибирующие субъединицы, это ключевая молекула в регуляции сокращения сердечной мышцы человека.[1-2] Сердечные тропонины образуют комплекс с актином в сердечных миофибриллах, с меньшей фракцией (3%-6%), растворимой в цитоплазме.[3] Субъединица cTnI состоит из N-конца белка, плеча IT, ингибирующих и переключающих пептидов и С-конца.[4] Существует три различных тканеспецифических изоформы тропонина I, идентифицированных из скелетных и сердечных мышц, и он имеет молекулярную массу приблизительно 24000 дальтон.[5-6] Биохимические маркеры, включая общую креатинкиназу (общая КК), креатинкиназу-МБ (КК-МБ), изоформы МБ и миоглобин, а также тропонины - сердечный тропонин Т и сердечный тропонин I, используются для оценки пациентов с подозрением на острый инфаркт миокарда (ОИМ).[7] Сердечный hs-cTnI более чувствителен, чем креатинкиназа-МБ, и остается повышенным после повреждения миокарда в течение более длительного времени.[8-9] Хотя тропонины, как правило, специфичны для повреждения миокарда, они не специфичны для конкретного механизма повреждения миокарда. Международные руководства рекомендуют отдавать предпочтение методам cTn с высокой чувствительностью (hs-cTn) для диагностики повреждения миокарда и инфаркта.[10]
Любое состояние — острое или хроническое — которое повреждает кардиомиоциты, может привести к измеримому повышению уровня циркулирующих тропонинов.[11]
Постоянное низкоуровневое повышение сердечного тропонина обычно наблюдается у пациентов с хроническими сердечными заболеваниями, включая пациентов, стабилизированных через несколько месяцев после события ОКС, и пациентов с хронической амбулаторной сердечной недостаточностью.[12,13]
Эндрюс и др. наблюдали, что повышение сердечного hs-cTnI наблюдалось у пациентов со всеми сердечными осложнениями, а не только с ИМ, и предложили рутинный мониторинг сердечного hs-cTnI в качестве эффективного и недорогого способа прогнозирования сердечных осложнений.[14] Исследования показали, что cTnT и cTnI обнаруживают острое повреждение миокарда с одинаковой клинической эффективностью у пациентов с ОИМ, классифицированных по критериям ВОЗ, и сердечно-сосудистыми заболеваниями (СС3). cTnI продемонстрировал более низкую начальную чувствительность и более высокую специфичность по сравнению с cTnT. cTnT был увеличен до более высоких относительных значений, чем cTnI. cTnT был более часто увеличен у пациентов с нестабильной стенокардией (НС), чем cTnI.[15,16]

Принцип анализа
Анализ iFlash-hs-cTnI представляет собой сэндвич-иммуноанализ с использованием метода прямой хемилюминометрии.

- Инкубация: cTnI в образце реагирует с парамагнитными микрочастицами, покрытыми антителами к cTnI, антителами к cTnI, меченными биотином, и стрептавидином, меченным эфиром акридиния, с образованием сэндвич-комплекса.
- Промывка: Под действием магнитного поля магнитные частицы адсорбируются на стенке реакционного сосуда, а несвязанные материалы смываются промывочным буфером.
- Запуск и измерение сигнала: В реакционную смесь добавляются пре-триггерный и триггерный раствор. Результирующая хемилюминесцентная реакция измеряется в относительных световых единицах (RLUs - ОЕО).
- Существует прямая связь между количеством cTnI в образце и RLU, обнаруженными оптической системой iFlash.
- Результаты определяются с помощью калибровочной кривой, которая формируется путем калибровки по 3 точкам, и эталонной кривой, предоставленной с помощью QR-кода реагента.

Реагенты

Компонент	2×50 тестов/уп.	1×50 тестов/уп.		Содержимое
R1	2 упаковки, 3,5 мл на упаковку	1 упаковка, 3,5 мл на упаковку		Анти-CTnI антитела, покрытые парамагнитными микрочастицами (коза, 0,25 мг/мл); 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.
R2	2 упаковки, 4,0 мл в упаковке	1 упаковка по 4,0 мл в упаковке		Стрептавидин, меченный акридиновым эфиром (E.coli, 0,5 мкг/мл); 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта
R3	2 упаковки, 4,0 мл в упаковке	1 упаковка по 4,0 мл в упаковке		Меченное биотином анти-cTnI антитело (мышь, 0,4 мкг/мл) с белковым стабилизатором (BSA); 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.
CAL1	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон		Калибратор 1, буфер TRIS со стабилизатором белка (BSA), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта, лиофилизированный.
CAL2	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон		Калибратор 2, белок cTnI (E.coli) в буфере TRIS со стабилизатором белка (BSA), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта, лиофилизированный.
CAL3	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон		Калибратор 3, белок cTnI (E.coli) в буфере TRIS со

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Тропонин-I высокочувствительный (hs-cTnI) iFlash

				стабилизатором белка (BSA), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта, лиофилизированный.

Необходимые (но не поставляемые в комплекте материалы)

REF	C89999/C89959/C89949, Пре-триггерный раствор (1x): раствор перекиси водорода.
REF	C89998/C89958/C89948, Триггерный раствор (1x): раствор гидроксида натрия.
REF	C89997, Промывочный буфер (1x): фосфатно-буферный солевой раствор.
REF	C80001, Промывочный буфер (10x): фосфатно-буферный солевой раствор.
REF	C6100, Реакционный сосуд.

Предупреждения и меры предосторожности

- Ни один из известных методов испытаний не может дать полной гарантии того, что продукты, полученные из биологических источников (человеческих/животных/микробных), не передадут инфекцию. Поэтому все биологические материалы следует рассматривать как потенциально инфекционные.
- Соблюдайте обычные меры предосторожности, необходимые для работы со всеми лабораторными реагентами.
- Утилизация всех отходов должна осуществляться в соответствии с местными правилами.
- Надевайте перчатки при работе с образцами и реагентами.
- Очистите и продезинфицируйте все пролитые образцы или реагенты используя подходящее дезинфицирующее средство.
- Триггерный раствор содержит гидроксид натрия (NaOH), следует избегать попадания в глаза.
- Все сотрудники лаборатории, использующие данный продукт, должны быть соответствующим образом обучены методам автоматизированного иммуноферментного анализа и использовать соответствующие лабораторные и индивидуальные средства защиты при работе с данным набором, а также использовать данный продукт в соответствии с маркировкой. Весь лабораторный персонал, использующий этот набор, должен быть также обучен и ознакомлен с интерпретацией результатов анализа.
- Для получения дополнительной информации о предупреждениях и мерах предосторожности, см. приложение Б.
- О любом серьезном инциденте, произошедшем с устройством необходимо сообщить производителю и компетентному органу государства-члена ЕС, в котором находится пользователь и/или пациент.
- Паспорт безопасности относится к паспорту безопасности (SDS). Пожалуйста, обращайтесь к местным торговым представителям или на сайт marketing@szyhlo.com. По запросу SDS будет предоставлен по электронной почте.

Работа с реагентами

- Реагенты не должны использоваться после указанного срока годности.
- Избегайте образования пузырьков при работе со всеми реагентами.
- Реагент в упаковке готов к использованию.
- Осторожно растворите содержимое каждого флакона калибратора, добавив ровно 1,0 мл дистиллированной или деионизированной воды. Оставьте на 15 минут в закрытом состоянии для восстановления. Тщательно перемешайте и не допускайте образования пузырьков.
- Калибраторы должны быть измерены в течение 30 минут после растворения, в противном случае они должны храниться в замороженном виде.

Стабильность разведенного калибратора:
2-8°C: 8 часов;
20-25°C: 2 часа;
-20°C: 28 дней;
Процесс заморозки калибратора возможен не более одного раза.

- Не смешивайте реагенты внутри набора реагентов или между наборами реагентов.
- Перед загрузкой набора реагентов iFlash в систему повторно взвесьте микрочастицы, слегка перевернув пакет с реагентом. Визуально проверьте флакон, чтобы убедиться в том, что микрочастицы ресуспендированы. Если микрочастицы все еще прилипают к флакону, продолжайте переворачивать флакон до тех пор, пока микрочастицы не будут полностью ресуспендированы. Если микрочастицы не ресуспендируются, не используйте их.
- Дополнительную информацию о мерах предосторожности при обращении с реагентами во время работы системы см. в инструкции по эксплуатации системы iFlash.

Хранение и стабильность
Хранение

- Хранить при температуре 2-8°C в вертикальном положении.
- Набор следует использовать сразу после извлечения из хранилища при температуре 2-8°C.
- Следует избегать замораживания реагента.

Стабильность

- Невскрытые упаковки сохраняют стабильность при температуре 2-8°C: до указанного срока годности.
- Вскрытые упаковки сохраняют стабильность при температуре 2-8°C: 28 дней.
- Упаковки, находящиеся на борту: 28 дней.

Взятие и подготовка образцов

- Рекомендованными образцами являются сыворотка и плазма (литий-гепарин, натрий-гепарин и K2-ЭДТА).
- Перед центрифугированием убедитесь, что в образцах сыворотки крови полностью сформировался сгусток. Для пациентов, проходящих лечение гепарином (антикоагулянтом), время образования сгустка в образцах сыворотки должно быть увеличено.
- Центрифугируйте образцы.
- Образцы могут храниться при комнатной температуре (20-25°C) в течение 8 часов.
- Образцы могут храниться при температуре 2-8°C в течение 2 дней.
- Образцы могут храниться при температуре -20°C в течение 6 месяцев.
- Замороженные образцы необходимо тщательно перемешать после оттаивания.
- Образцы рекомендуется замораживать не более чем 1 раз(а).
- Центрифугируйте образцы с липидным слоем на верхней части и переносите только

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Тропонин-I высокочувствительный (hs-cTnI) iFlash

очищенный образец без липемического материала.
- При наличии сгустков фибрина и клеточного материала или после замораживания-размораживания образцы перед испытанием следует центрифугировать.
- Перед анализом убедитесь, что остатки фибрина и клеточного вещества удалены.
- Используйте с осторожностью при работе с образцами пациентов во избежание перекрестного загрязнения.
- Не используйте термически инактивированные образцы.
- Перед измерением убедитесь, что образцы пациента, калибраторы и контроль находятся при температуре окружающей среды (20-25°C).
- Другие типы пробирок для сбора образцов пока не исследовались этим методом.
- Тип пробирки для сбора образцов должен оставаться неизменным на протяжении всего процесса оценки мониторинга пациента или оценки серийных образцов.
- Характеристики тестирования образцов жидкости человеческого тела (кроме сыворотки/плазмы) или аутопсии пока не уточнены. Прибор не способен проверять различные типы образцов, поэтому оператор должен использовать соответствующие типы образцов для тестирования.

Процедура анализа
- Подробную информацию о подготовке системы см. в инструкции по эксплуатации системы или в интерактивной справочной системе.
- Параметры конкретного теста, сохраненные в штрихкоде на упаковке с реагентом, считываются автоматически. Если штрих-код не удается считать, введите порядковые номера вручную.
- Загрузите реагент. Микрочастицы должны быть полностью суспендированы перед загрузкой реагента.
- Перед тестированием прибор автоматически ресуспендирует микрочастицы, чтобы они хорошо перемешались.
- При необходимости выполните калибровку.
- Поместите калибраторы CAL1, CAL2, CAL3 в стойку для калибраторов в зоне образца. Держите калибраторы открытыми только во время калибровки.
- Сделайте калибровку, а затем сделайте пробный тест с помощью программного обеспечения iFlash.
- Загрузите образцы (для каждого определения необходимо 100 мкл образца в дополнение к емкости для образца и мертвому объему системы).
- Нажмите кнопку RUN, система iFlash автоматически выполнит все функции и подсчитает результаты.

Калибровка

- Прослеживаемость: Этот метод стандартизирован внутренним стандартом YHLO для cTnI.
- Каждый набор реагентов iFlash снабжен этикеткой с QR-кодом, содержащей информацию о калибровке конкретной партии реагентов.
- Для выполнения калибровки системы iFlash необходимо выполнить испытание CAL1. CAL2, CAL3 в двух параллельных анализах, и предварительно определенная референсная калибровочная кривая адаптируется к анализатору.
- После того как калибровка принята и сохранена, все последующие образцы можно тестировать без дополнительной калибровки:
  - Через 28 дней при использовании той же партии реагентов.
  - Используется набор реагентов с новым номером партии.
  - Органы управления находятся вне зоны действия.
  - Требуется в соответствии с действующими нормами.

Диапазон измерения
1,5–50000 нг/л
Значения ниже нижнего предела диапазона измерений представлены как <1,5 нг/мл. Значения, превышающие верхний предел диапазона измерений, представляются как >50000 нг/мл.

Разбавление
Образцы с концентрацией cTnI выше диапазона измерения можно разбавить разбавителем образца. Максимальный коэффициент разбавления составляет 1:10, рекомендуемый коэффициент разбавления составляет 1:5, либо автоматически анализатором, либо вручную.
После ручного разбавления умножьте результат на коэффициент разбавления.
После разбавления анализатором программное обеспечение автоматически учитывает разбавление при расчете концентрации образца.

Контроль качества
Контрольные материалы должны проводиться в виде единичных определений не реже одного раза в 24 часа, когда тест используется, один раз на набор реагентов и после каждой калибровки. Используйте коммерчески доступные материалы для контроля качества, которые покрывают как минимум два уровня аналита. Следуйте инструкциям производителя по восстановлению и хранению. Каждая лаборатория должна установить средние значения и приемлемые диапазоны для обеспечения надлежащей работы. Результаты контроля качества, которые не попадают в приемлемые диапазоны, могут указывать на недействительность результатов теста.

Результат

Расчет
Система iFlash использует 4-параметрический метод подгонки данных к логистической кривой для построения калибровочной кривой и автоматического расчета концентрации аналита в каждом образце.
Результаты приведены в нг/мл.

Блок альтернативных результатов
Формула преобразования:
(Концентрация в единице результата испытания) x (коэффициент пересчета) = (Концентрация в альтернативной единице результата)

Единица измерения результатов испытаний	коэффициент пересчета	Единица альтернативного результата

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Тропонин-I высокочувствительный (hs-cTnI) iFlash

нг/л	1	пг/мл

Ожидаемые значения
Исследование анализа iFlash-hs-cTnI на образцах 650 внешне здоровых людей дало следующий результат

Население	Кол-во	99-й процентиль (нг/л)
Женщины	323	11,1 нг/л
Мужчины	327	18,5 нг/л
Общее	650	16,8 нг/л

В соответствии с рекомендациями каждая лаборатория устанавливает свой ожидаемый референсный диапазон для рассматриваемой группы

Ограничения

- Анализ iFlash-hs-cTnI ограничен определением cTnI в сыворотке или плазме человека (литий-гепарин, натрий-гепарин и K2-ЭДТА). Он не был проверен для использования на плазме с другими типами антикоагулянтов.
- Если результаты не согласуются с клиническими данными, предлагается провести дополнительное тестирование для подтверждения результата.
- В диагностических целях результаты следует интерпретировать в свете общей клинической картины пациента, включая симптомы и результаты клинической истории.
- Образцы, содержащие очевидный уровень cTnI до 500 000 нг/л, не продемонстрировали хук-эффекта в анализе iFlash-hs-cTnI.
- На анализ не влияют (разница менее 10%) иктеричность (билирубин≤20 мг/дл), гемолиз (гемоглобин ≤500 мг/дл), липемия (триглицериды≤2000 мг/дл) и общий белок в сыворотке крови (≤10 г/дл).
- Вмешательства со стороны ревматоидного фактора не наблюдалось до концентрации 2000 МЕ/мл.
- Вмешательства со стороны HAMA не наблюдалось вплоть до концентрации 600 нг/мл.
- Вмешательства со стороны ANA не наблюдалось вплоть до концентрации 500 произвольных единиц /мл.

Функциональные характеристики
Ниже приведены репрезентативные эксплуатационные характеристики, результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться.

Прецизионность

Прецизионность iFlash определялись в соответствии с требованиями EP05-A3 CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): тест в течение 5 дней, в 3 местах, 2 прогона в день, 3 повтора в каждом прогоне. Результаты исследования представлены ниже:

Образец	Среднее значение (нг/мл)	Повторяемость		Воспроизводимость	
		Стандартное отклонение (нг/мл)	коэффициента вариации %	Стандартное отклонение (нг/мл)	коэффициента вариации %
L	18.0	0.93	5.16%	0.95	5.27%
M	1295.1	35.15	2.71%	38.41	2.97%
H	35846.4	683.99	1.91%	699.62	1.95%
KK1	6.0	0.26	4.36%	0.28	4.69%
KK2	21.1	0.86	4.08%	0.94	4.46%
KK3	36921.0	751.97	2.04%	772.65	2.09%

Аналитическая чувствительность

Предел обнаружения фона, предел обнаружения и предел количественного определения были определены в соответствии с требованиями CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP17-A2.
Предел обнаружения фона = 0,5 (нг/мл)
Предел обнаружения = 1,5 (нг/мл)
Предел количественного определения = 2,5 (нг/мл)

Диапазон линейности
1,5–50 000 нг/л
Линейность определялась в соответствии с требованиями CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP6-A.

Аналитическая специфичность
Аналитическая специфичность анализа iFlash-hs-cTnI оценивалась с использованием cTnC, cTnT, sTnI и sTnT.

Вариант	концентрация	перекрестная реактивность
cTnC	1000 нг/мл	<0.01%
cTnT	1000 нг/мл	<0.01%
sTnI	1000 нг/мл	<0.01%
sTnT	1000 нг/мл	<0.01%

Клинические показатели
Было проведено сравнение анализа iFlash-hs-cTnI (y) с коммерчески доступным анализом hs-cTnI (x) с использованием клинических образцов, и кривая аппроксимирована линейной регрессией (регрессия Пассинга-Баблока).
y = 1,015x - 1,922
T = 0,952
Концентрация образца 5,4-47,498.7 нг/л
Количество измеренных образцов: 161

Обзор безопасности и производительности
Сводка по безопасности и эффективности доступна по адресу https://ec.europa.eu/tools/eudamed

Использованная литература

1. Lindert S, Cheng Y, et al. Effects of HCM cTnI mutation R145G on troponin structure and modulation by PKA phosphorylation elucidated by molecular dynamics simulations. Biophys J. 2015;108(2):395-407.
2. Y. Cheng, S. Lindert, et al, Effects of cardiac troponin I mutation P83S on contractile properties and the modulation by PKA-mediated phosphorylation, J. Phys. Chem. B 120 (33) (2016) 8238-53.
3. Apple FS. Tissue specificity of cardiac troponin I, cardiac troponin T and creatine kinase-MB. Clin Chim Acta. 1999;284(2):151-9.
4. P.D. Stenson, M. Mort, et al, The human gene mutation database: building a comprehensive mutation repository for clinical and molecular genetics, diagnostic testing and personalized genomic medicine, Hum. Genet. 133 (1) (2014) 1-9.
5. Mair J, Wagner I, et al. Cardiac troponin I to diagnose myocardial injury. Lancet. 1993;341(8848):838-9.
6. Leszyk J, Dumaswala R, et al. Amino acid sequence of bovine cardiac troponin I. Biochemistry. 1988;27(8):2821-7.
7. Christenson RH, Newby LK, et al. Cardiac markers in the assessment of acute coronary syndromes. Md Med J. 1997.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Тропонин-I высокочувствительный (hs-cTnI) iFlash

8. Mangano DT, Browner WS, et al. Association of perioperative myocardial ischemia with cardiac morbidity and mortality in men undergoing noncardiac surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group. N Engl J Med. 1990;323(26):1781-8.
9. Adams JE 3rd, Sicard GA, et al. Diagnosis of perioperative myocardial infarction with measurement of cardiac troponin I. N Engl J Med. 1994;330(10):670-4.
10. Clerico A, Zaninotto M, et al. Harmonization of two hs-cTnI methods based on recalibration of measured quality control and clinical samples. Clin Chim Acta. 2020 Nov;510:150-6.
11. de Lemos JA. Increasingly sensitive assays for cardiac troponins: a review. JAMA. 2013;309(21):2262-9.
12. Eggers KM, Lagerqvist B, et al. Pathophysiologic mechanisms of persistent cardiac troponin I elevation in stabilized patients after an episode of acute coronary syndrome. Am Heart J. 2008;156(3):588-94.
13. Sato Y, Yamada T, et al. Persistently increased serum concentrations of cardiac troponin t in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy are predictive of adverse outcomes. Circulation. 2001;103(3):369-74.
14.Andrews N, Jenkins J, et al. Using postoperative cardiac hs-cTnI (cTi) levels to detect myocardial ischaemia in patients undergoing vascular surgery. Cardiovasc Surg. 2001;9(3):254-65.
15. Welsh P, Preiss D, et al. Cardiac Troponin T and Troponin I in the General Population. Circulation. 2019;139(24):2754-64.
16. Hetland O, Dickstein K. Cardiac troponins I and T in patients with suspected acute coronary syndrome: a comparative study in a routine setting. Clin Chem. 1998;44(7):1430-6.

Shenzhen YHLO Biotech Co., Ltd.,
Building 1, YHLO Biopark, Baolong 2nd Road, Baolong Subdistrict, Longgang District, Shenzhen, Guangdong, 518116, Китай
Тел.: +86-0755-26473359

Шанхай Интернешнл Холдинг Корп., ГмбХ (Европа). Эйфештрассе 80, 20537 Гамбург, Германия

Приложение А

Аббревиатура	Объяснение
REF	Каталожный номер (артикул)
CAL	Калибратор
R	Реагент
Σ	Содержит количество <n> тестов
SYSTEM	Анализаторы/приборы, на которых можно использовать реагенты
	Производитель
EC REP	Уполномоченный представитель в Европейском сообществе
	Импортер
CE 2797	Маркировка соответствия CE с идентификационным номером нотифицированного органа
	Осторожно
	Ознакомьтесь с инструкцией по применению
IVD	Для диагностики In vitro
LOT	Номер лота
CN	Страна-производитель, дата изготовления
UDI	Уникальный идентификатор устройства
	Срок годности
8℃ 2℃	Температурный лимит
	Биологический риск
GHS07	Изображения для предупреждения
	Этой стороной вверх

Приложение Б

- Опасный компонент: 0,05% ProClin 300 (реакционная масса из: 5-хлор-2-метил-4-изотиазолин-3-она [EC № 247-500-7] и 2-метил-2H-изотиазол-3-она [EC № 220-239-6] (3:1))
- Сигнальное слово: Предупреждение
- Заявления об опасности:
  H317: Может вызвать аллергическую реакцию кожи.
- Предупреждающие заявления:
- P261: Избегайте вдыхания пыли/паров/газа/тумана/паров/спрея.
- P280: Надевайте защитные перчатки.
- P333+P313: При появлении раздражения кожи или сыпи: обратитесь к врачу.
- P362+P364: Снимите загрязненную одежду и постирайте ее перед повторным использованием.
- P321: Немедленно обратитесь за помощью к врачу.
- P501: Утилизируйте содержимое/контейнер в соответствии с местными/региональными/национальными/международными правилами.

Версия: 02, 2023-03-27

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Фрагменты цитокератина 19 (CYFRA 21-1)

REF	C86028-S	C86028	C86028-L
Σ	1×50 тестов/уп.	2×50 тестов/уп.	2x150 тестов/уп.
Системы:	iFlash 3000-C; iFlash 1800-A; iFlash 1200-A; iFlash 9000-A		
IVD	Для диагностики in vitro		

CE 2797

Название
Фрагменты цитокератина 19 (CYFRA 21-1)

Уникальный идентификатор устройства
GMN: 692591270027H5

Предполагаемое использование
Анализ iFlash-CYFRA 21-1 – это хемилюминесцентный иммуноферментный анализ с парамагнитными частицами (CLIA) для количественного определения цитокератина 19 (CYFRA21-1) в сыворотке и плазме крови человека, взятых у лиц с подозрением или подтверждением рака легкого с помощью автоматизированного анализатора хемилюминесцентного иммуноферментного анализа. Анализ iFlash-CYFRA 21-1 предназначен для использования специалистами лабораторий в качестве вспомогательного средства при прогнозировании и мониторинге немелкоклеточного рака легкого в сочетании с другими клиническими методами.

Описание и объяснение
Фрагмент цитокератина 19 (CYFRA 21-1) - это фрагмент цитокератина (СК) 19. СК присутствуют во многих нормальных и злокачественных эпителиальных клетках. ЦК классифицированы на 20 подтипов, основанных на различиях в молекулярной массе и изоэлектрической точке, определяемых с помощью двумерного электрофореза. СК19 - это растворимый СК I типа, имеющий самую низкую молекулярную массу (40 кДа) среди СК. Активированные протеазы в злокачественных эпителиальных клетках усиливают деградацию цитокератина с последующим выбросом фрагментов цитокератина, в частности фрагмента 19 (CYFRA 21-1), в кровь [1,2].
Рак легких является одной из основных причин смерти во всем мире и имеет самую высокую смертность среди всех онкологических заболеваний. Примерно 85% всех случаев рака легких классифицируются как немелкоклеточный рак легких (НМРЛ), включая плоскоклеточную карциному (СКК), аденокарциному легкого (АКЛ) и крупноклеточную карциному (ККК). Отсутствие эффективных методов диагностики и успешного лечения при раннем выявлении и метастатической болезни обусловили плохой прогноз.[3] В настоящее время CYFRA21-1 и CEA являются двумя широко изученными биомаркерами, используемыми вместе для мониторинга течения заболевания НСКЛ.[4] CYFRA 21-1 хорошо документирован как отличный опухолевый маркер для НСКЛ.[3] Он в изобилии содержится в легочной ткани. Концентрация в сыворотке крови особенно повышена в карциноидных опухолях и в SCC легких, где она коррелирует с размером опухоли, состоянием лимфатических узлов и стадией заболевания. В результате CYFRA21-1 были определены как полезные прогностические факторы при НСКЛ, как предикторы эффективности таргетной терапии или химиотерапии, а также как маркеры послеоперационного рецидива и метастазирования[5].

Принцип анализа
Анализ iFlash-CYFRA 21-1 - это сэндвич-иммуноанализ с использованием прямой хемилюминометрической техники.

- Инкубация: CYFRA 21-1 в образце реагирует с анти-CYFRA 21-1 антителом, покрытым парамагнитными микрочастицами, и конъюгатом анти-CYFRA 21-1 антитела, меченным акридинием, образуя сэндвич-комплекс эфиром, образуя сэндвич-комплекс.
- Промывка: Под действием магнитного поля магнитные частицы прилипают к стенкам реакционной пробирки, а несвязанные материалы смываются промывочным буфером.
- Запуск и измерение сигнала: В реакционную смесь добавляют растворы предтриггера и триггера. Результирующая хемилюминесцентная реакция измеряется в относительных световых единицах (RLUs).
- Существует прямая зависимость между количеством CYFRA 21-1 в образце и количеством RLU, определяемым оптической системой iFlash.
  Результаты определяются по калибровочной кривой, которая строится с помощью трехточечной калибровки и эталонной кривой, предоставляемой через QR-код реагента.

Реагенты

Компонент	1×50 тестов/уп.	2×50 тестов/уп.		Содержимое
R1	1 упаковка, 3,5 мл на упаковку	2 упаковки, 3,5 мл на упаковку	2 упаковки, 8,5 мл на упаковку	Анти-CYFRA 21-1 антитела, покрытые парамагнитными микрочастицами (мышь, 0,15 мг/мл), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.
R2	1 упаковка, 4,0 мл в упаковке	2 упаковки по 4,0 мл в упаковке	2 упаковки, 7,8 мл на упаковку	Конъюгат антител против CYFRA 21-1 (мышь, 0,4 мкг/мл), меченный акридиновым эфиром, 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта.
R3	1 упаковка, 4,0 мл в упаковке	2 упаковки по 4,0 мл в упаковке	2 упаковки, 7,8 мл на упаковку	Реакционный буфер, MES-буфер, 0,1% ProClin 300 в качестве консерванта.
CAL1	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	Калибратор 1, буфер TRIS со стабилизатором белка (BSA), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта, лиофилизированный.
CAL2	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	Калибратор 2 CYFRA 21-1 (человек) в буфере TRIS со стабилизатором белка (BSA), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта, лиофилизированный
CAL3	1 флакон, 1,0 мл на флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	1 флакон, 1,0 мл / флакон	Калибратор CYFRA 3, (человеческий) 21-1 TRIS буфер с белковым стабилизатором (BSA), 0,05% ProClin 300 в качестве консерванта, лиофилизированный.

Необходимые (но не поставляемые в комплекте материалы)

REF	C89999/C89959/C89949, Пре-триггерный раствор (1x): раствор перекиси водорода.
REF	C89998/C89958/C89948, Триггерный раствор (1x): раствор гидроксида натрия.
REF	C89997, Промывочный буфер (1x): фосфатно-буферный солевой раствор.
REF	C80001, Промывочный буфер (10x): фосфатно-буферный солевой раствор.
REF	C6100, Реакционный сосуд.
REF	CC368, CYFRA21-1 Контроль.
REF	ZCC082, CYFRA 21-1 Контроль.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Фрагменты цитокератина 19 (CYFRA 21-1)

Система
Реагенты 1×50 тестов/уп. и 2×50 тестов/уп. применяются для хемилюминесцентного иммуноанализатора: iFlash 3000-C, iFlash 1200-A, iFlash 1800-A и iFlash 9000 CLIA-анализатора: iFlash 9000-A.
2×150 тестов/набор реагентов применяется к CLIA-анализатору iFlash 9000: iFlash 9000-A.

Предупреждения и меры предосторожности
- Ни один из известных методов испытаний не может дать полной гарантии того, что продукты, полученные из биологических источников (человеческих/животных/микробных), не передадут инфекцию. Поэтому все биологические материалы следует рассматривать как потенциально инфекционные.
- Соблюдайте обычные меры предосторожности, необходимые для работы со всеми лабораторными реагентами.
- Утилизация всех отходов должна осуществляться в соответствии с местными правилами.
- Надевайте перчатки при работе с образцами и реагентами.
- Очистите и продезинфицируйте все пролитые образцы или реагенты используя подходящее дезинфицирующее средство.
- Триггерный раствор содержит гидроксид натрия (NaOH), следует избегать попадания в глаза.
- Все сотрудники лаборатории, использующие данный продукт, должны быть соответствующим образом обучены методам автоматизированного иммуноферментного анализа и использовать соответствующие лабораторные и индивидуальные средства защиты при работе с данным набором, а также использовать данный продукт в соответствии с маркировкой. Весь лабораторный персонал, использующий этот набор, должен быть также обучен и ознакомлен с интерпретацией результатов анализа.
- Для получения дополнительной информации о предупреждениях и мерах предосторожности, см. приложение Б.
- О любом серьезном инциденте, произошедшем с устройством необходимо сообщить производителю и компетентному органу государства-члена ЕС, в котором находится пользователь и/или пациент.
- Паспорт безопасности относится к паспорту безопасности (SDS). Пожалуйста, обращайтесь к местным торговым представителям или на сайт marketing@szyhlo.com. По запросу SDS будет предоставлен по электронной почте.

Работа с реагентами
- Реагенты не должны использоваться после указанного срока годности.
- Избегайте образования пузырьков при работе со всеми реагентами.
- Реагенты в упаковке готовы к использованию.
- Осторожно растворите содержимое каждого флакона калибратора, добавив ровно 1,0 мл дистиллированной или деионизированной воды. Оставьте на 15 минут в закрытом состоянии для восстановления. Тщательно перемешайте и не допускайте образования пузырьков.
- Калибраторы должны быть измерены в течение 30 минут после растворения, в противном случае они должны храниться в замороженном виде.
Стабильность разведенного калибратора:
2-8°C: 9 дней;
20-25°C: 90 минут;
-20°C: 56 дней;
Процесс заморозки калибратора возможен не более трех раз.
- Не смешивайте реагенты внутри набора реагентов или между наборами реагентов.
- Перед загрузкой набора реагентов iFlash в систему повторно взвесьте микрочастицы, слегка перевернув пакет с реагентом. Визуально проверьте флакон, чтобы убедиться в том, что микрочастицы ресуспендированы. Если микрочастицы все еще прилипают к флакону, продолжайте переворачивать флакон до тех пор, пока микрочастицы не будут полностью ресуспендированы. Если микрочастицы не ресуспендируются, не используйте их.
- Дополнительную информацию о мерах предосторожности при обращении с реагентами во время работы системы см. в инструкции по эксплуатации системы iFlash.

Хранение и стабильность
Хранение
- Хранить при температуре 2-8°C в вертикальном положении.
- Набор следует использовать сразу после извлечения из хранилища при температуре 2-8°C. Реагент не следует замораживать.

Стабильность
- Невскрытые упаковки сохраняют стабильность при температуре 2-8°C: до указанного срока годности.
- Вскрытые упаковки сохраняют стабильность при температуре 2-8°C: 56 дней.
- Упаковки, находящиеся на борту: 56 дней.

Взятие и подготовка образцов
- Рекомендуемые образцы - сыворотка и плазма (гепарин лития, гепарин натрия и K2-EDTA).
- Перед проведением процедуры центрифугирования убедитесь, что в образцах сыворотки крови полностью сформировался сгусток. Для пациентов, проходящих лечение гепарином (антикоагулянтом), время образования сгустка в образцах сыворотки должно быть увеличено.
- Центрифугируйте образцы.
- Образцы могут храниться при комнатной температуре (20-25°C) в течение 8 часов.
- Образцы могут храниться при температуре 2-8°C в течение 12 дней.
- Образцы могут храниться при температуре -20°C в течение 90 дней.
- Замороженные образцы необходимо тщательно перемешать после оттаивания.
- Образцы рекомендуется замораживать не более чем 3 раза.
- Центрифугируйте образцы с липидным слоем на верхней части и переносите только очищенный образец без липемического материала.
- При наличии сгустков фибрина и клеточного материала или после замораживания-размораживания образцы перед испытанием следует центрифугировать.
- Перед анализом убедитесь, что остатки фибрина и клеточного вещества удалены.
- Используйте с осторожностью при работе с образцами пациентов во избежание перекрестного загрязнения.
- Не используйте термически инактивированные образцы.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Фрагменты цитокератина 19 (CYFRA 21-1)

- Перед измерением убедитесь, что образцы пациента, калибраторы и контроль находятся при температуре окружающей среды (20-25°C).
- Другие типы пробирок для сбора образцов пока не исследовались этим методом.
- Тип пробирки для сбора образцов должен оставаться неизменным на протяжении всего процесса оценки мониторинга пациента или оценки серийных образцов.
- Характеристики тестирования образцов жидкости человеческого тела (кроме сыворотки/плазмы) или аутопсии пока не уточнены. Прибор не способен проверять различные типы образцов, поэтому оператор должен использовать соответствующие типы образцов для тестирования.

Процедура анализа

- Подробную информацию о подготовке системы см. в инструкции по эксплуатации системы или в интерактивной справочной системе.
- Параметры конкретного теста, сохраненные в штрихкоде на упаковке с реагентом, считываются автоматически. Если штрих-код не удается считать, введите порядковые номера вручную.
- Загрузите реагент. Микрочастицы должны быть полностью суспендированы перед загрузкой реагента.
- Перед тестированием прибор автоматически ресуспендирует микрочастицы, чтобы они хорошо перемешались.
- При необходимости выполните калибровку.
- Поместите калибраторы CAL1, CAL2, CAL3, в стойку для калибраторов в зоне образца. Держите калибраторы открытыми только во время калибровки.
- Сделайте калибровку, а затем сделайте пробный тест с помощью программного обеспечения iFlash.
- Загрузите образцы (для каждого определения необходимо 10 мкл образца в дополнение к емкости для образца и мертвому объему системы).
- Нажмите кнопку RUN, система iFlash автоматически выполнит все функции и подсчитает результаты.

Калибровка

- Прослеживаемость: Данный метод был стандартизирован с помощью внутреннего стандарта YHLO для CYFRA 21-1.
- Каждый набор реагентов iFlash снабжен этикеткой с QR-кодом, содержащей информацию о калибровке конкретной партии реагентов.
- Чтобы выполнить калибровку iFlash- CYFRA 21-1, проведите дублирование тестов CAL1, CAL2 и CAL3, получив RLU от значения отсечки.
- После того как калибровка принята и сохранена, все последующие образцы можно тестировать без дополнительной калибровки:
  - Через 56 дней при использовании той же партии реагентов.
  - Используется набор реагентов с новым номером партии.
  - Органы управления находятся вне зоны действия.
  - Требуется в соответствии с действующими нормами.

Диапазон измерения

0.4-500 нг/мл

Значения ниже нижнего предела диапазона измерений представлены как <0.4 нг/мл. Значения, превышающие верхний предел диапазона измерений, представляются как >500 нг/мл.

Разбавление

Образцы с концентрацией CYFRA 21-1, превышающей диапазон измерений, можно разбавить разбавителем для образцов. Максимальный коэффициент разбавления составляет 1:10, либо автоматически анализатором, либо вручную.

После ручного разбавления умножьте результат на коэффициент разбавления.

После разбавления анализатором программное обеспечение автоматически учитывает разбавление при расчете концентрации образца.

Контроль качества

Для контроля качества рекомендуются YHLO CYFRA21-1 Контроль. Кроме того, можно использовать другие коммерчески доступные материалы контроля качества с не менее чем двумя уровнями аналита, проверенными в лаборатории.

Контроли для разных уровней должны проводиться индивидуально не реже одного раза в 24 часа, когда тест используется, один раз для каждого набора реагентов и после каждой калибровки или в соответствии с местными правилами, инструкциями или требованиями аккредитации и требованиями контроля качества лаборатории пользователя. Следуйте инструкциям по обращению и хранению материалов для контроля качества. Каждая лаборатория должна установить свои собственные целевые значения и допустимые диапазоны для обеспечения надлежащей работы. Результаты контроля качества, выходящие за пределы допустимых диапазонов, могут указывать на недействительность результатов теста, в этом случае можно предпринять следующие действия:

- Убедитесь, что срок годности материалов не истек.
- Убедитесь, что было проведено необходимое техническое обслуживание.
- Убедитесь, что анализ был проведен в соответствии с инструкцией по применению.
- Повторно проведите анализ со свежими образцами контроля качества.

При необходимости обратитесь за помощью к местному поставщику услуг технической поддержки или дистрибьютору.

Результат

Расчет

Система iFlash использует 4-параметрический метод подгонки данных к логистической кривой для построения калибровочной кривой и автоматического расчета концентрации аналита в каждом образце.

Результаты выдаются в нг/мл.

Ожидаемые значения

Исследование анализа iFlash-CYFRA 21-1 на образцах от 215 внешне здоровых людей дало следующий результат (пг/мл):

< 3,30 нг/мл (95-й процентиль)

В соответствии с рекомендациями каждая лаборатория устанавливает свой ожидаемый референсный диапазон для рассматриваемой группы

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Фрагменты цитокератина 19 (CYFRA 21-1)

Ограничения

- Анализ iFlash-CYFRA 21-1 предназначен только для определения CYFRA 21-1 в человеческой сыворотке или плазме (гепарин лития, гепарин натрия и K2-EDTA). Он не был валидирован для использования в плазме с другими типами антикоагулянтов.
- Если результаты не согласуются с клиническими данными, предлагается провести дополнительное тестирование для подтверждения результата.
- В диагностических целях результаты следует интерпретировать в свете общей клинической картины пациента, включая симптомы и результаты клинической истории.
- Образцы, содержащие видимый уровень CYFRA 21-1 до 6000 нг/мл, не проявляли эффекта захвата в анализе iFlash-CYFRA 21-1.
- На анализ не влияют (разница менее 10%) иктеричность (билирубин≤40 мг/дл), гемолиз (гемоглобин ≤1500 мг/дл), липемия (триглицериды≤3000 мг/дл), общий белок сыворотки крови (≤12 г/дл).
- Вмешательства со стороны ревматоидного фактора не наблюдалось до концентрации 2000 МЕ/мл.
- Вмешательства со стороны HAMA не наблюдалось вплоть до концентрации 600 нг/мл.
- Вмешательства со стороны ANA не наблюдалось вплоть до концентрации 500 произвольных единиц /мл.

Функциональные характеристики

Ниже приведены репрезентативные эксплуатационные характеристики, результаты, полученные в отдельных лабораториях, могут отличаться.

Прецизионность

Прецизионность iFlash-CYFRA 21-1 определялись в соответствии с требованиями EP05-A3 CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): тест в течение 5 дней, в 3 местах, 2 прогона в день, 3 повтора в каждом прогоне. Результаты исследования представлены ниже:

Образец	Среднее значение (нг/мл)	Повторяемость		Воспроизводимость	
		Стандартное отклонение (нг /мл)	коэффициента вариации %	Стандартное отклонение (нг /мл)	коэффициента вариации %
1	3.55	0.09	2.56%	0.19	5.29%
2	120.78	2.95	2.44%	5.99	4.96%
3	354.03	7.13	2.01%	13.90	3.93%
KK1	20.91	0.72	3.42%	1.00	4.78%
KK2	210.05	6.99	3.33%	10.48	4.99%

Аналитическая чувствительность

Предел обнаружения фона, предел обнаружения и предел количественного определения были определены в соответствии с требованиями CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP17-A2.
Предел обнаружения фона = 0.1 нг/мл
Предел обнаружения = 0.4 нг/мл
Предел количественного определения = 0.6 нг/мл

Диапазон линейности

0.4- 500 нг/мл
Линейность определялась в соответствии с требованиями CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP6-A.

Аналитическая специфичность

Аналитическая специфичность анализа iFlash-CYFRA 21-1 была оценена с использованием следующих реагентов, и не было обнаружено никаких помех для анализа.

вариант	концентрация
β-субъединица хорионического гонадотропина человека (βhCG)	500 мМЕ/мл
Альфа-фетопротеин (AFP)	1000 нг/мл
Раковый антиген 19-9 (CA 19-9)	1000 Ед/мл
Раково-эмбриональный антиген (CEA)	10000 нг/мл
Нейронспецифическая энолаза (NSE)	5000 нг/мл
Ферритин (Ferritin)	10000 нг/мл
Раковый антиген 15-3 (CA-15-3)	100 мМЕ/мл

Были протестированы следующие противораковые препараты, вмешательства в анализ не обнаружено.

препарат	концентрация
Адриамицин	75 мкг/мл
Циклофосфамид	1000 мкг/мл
Цисплатин	250 мкг/мл
5-Фторурацил	500 мкг/мл
Метотрексат	1500 мкг/мл
Карбоплатин	1000 мкг/мл
Паклитаксел	5.5 мкг/мл
Этопозид	400 мкг/мл
цитозинарабинозид	30 мкг/мл
Тамоксифен	50 мкг/мл
Винбластина сульфат	500 мкг/мл
Митомицин-С	100 мкг/мл

Клинические показатели

Было проведено сравнение анализатора iFlash-CYFRA 21-1 (y) с коммерчески доступным анализом CYFRA 21-1 (x) на клинических образцах, и кривая была подогнана с помощью линейной регрессии (регрессия Пассинга-Баблока).
y = 0.994x + 0.108
T = 0.989
Концентрация образца: 0.47-486.71 нг/мл
Количество измеренных образцов: 121

Краткая информация о безопасности и производительности

Краткая информация о безопасности и производительности доступна на сайте https://ec.europa.eu/tools/eudamed.

Использованная литература

1. Yu Z, Zhang G, et al. Systematic review of CYFRA 21-1 as a prognostic indicator and its predictive correlation with clinicopathological features in Non-small Cell Lung Cancer: A meta-analysis.Oncotarget. 2017;8(3):4043-50.
2. Takeuchi A, Oguri T, et al. Predictive and Prognostic Value of CYFRA 21-1 for Advanced Non-small Cell Lung Cancer Treated with EGFR-TKIs. Anticancer Res. 2017;37(10):5771-6.
3. Fu L, Wang R, et al. CYFRA21-1 tests in the diagnosis of non-small cell lung cancer: A meta-analysis. Int J Biol Markers. 2019;34(3):251-61.
4. Zhao T, Mao G, et al. The Role of Change Rates of CYFRA21-1 and CEA in Predicting Chemotherapy Efficacy for Non-Small-Cell Lung Cancer. Comput Math Methods Med. 2021 Sep 21;2021:1951364.
5. Dal Bello MG, Filiberti RA, et al. The role of CEA, CYFRA21-1 and NSE in monitoring tumor response to Nivolumab in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. J Transl Med. 2019 Mar 8;17(1):74.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Фрагменты цитокератина 19 (CYFRA 21-1)

Shenzhen YHLO Biotech Co., Ltd.,
Building 1, YHLO Biopark, Baolong 2nd Road, Baolong Subdistrict, Longgang District, Shenzhen, Guangdong, 518116, Китай
Тел.: +86-0755-26473359

Шанхай Интернешнл Холдинг Корп., ГмбХ (Европа). Эйфештрассе 80, 20537 Гамбург, Германия

Приложение А

Аббревиатура	Объяснение
REF	Каталожный номер (артикул)
CAL	Калибратор
R	Реагент
Σ	Содержит количество <n> тестов
SYSTEM	Анализаторы/приборы, на которых можно использовать реагенты
	Производитель
EC REP	Уполномоченный представитель в Европейском сообществе
	Импортер
CE 2797	Маркировка соответствия CE с идентификационным номером нотифицированного органа
	Осторожно
	Ознакомьтесь с инструкцией по применению
IVD	Для диагностики In vitro
LOT	Номер лота
CN	Страна-производитель, дата изготовления
UDI	Уникальный идентификатор устройства
	Срок годности
8℃ 2℃	Температурный лимит
	Биологический риск
GHS07	Изображения для предупреждения
	Этой стороной вверх

Приложение Б

- Опасный компонент: 0,1% ProClin 300 (реакционная масса из: 5-хлор-2-метил-4-изотиазолин-3-она [EC № 247-500-7] и 2-метил-2H-изотиазол-3-она [EC № 220-239-6] (3:1))
- Сигнальное слово: Предупреждение
- Заявления об опасности:
  H317: Может вызвать аллергическую реакцию кожи.
  H412: Вреден для водных организмов с длительными последствиями.
- Предупреждающие заявления:
- P261: Избегайте вдыхания пыли/паров/газа/тумана/паров/спрея.
- P273: Избегайте попадания в окружающую среду.
- P280: Надевайте защитные перчатки.
- P362+P364: Снимите загрязненную одежду и постирайте ее перед повторным использованием.
- P333+P313: При появлении раздражения кожи или сыпи: обратитесь к врачу.
- P321: Немедленно обратитесь за помощью к врачу.
- P501: Утилизируйте содержимое/контейнер в соответствии с местными/региональными/национальными/международными правилами.

Версия: 05, 2024-01-12

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

REF	C86000-S	C86000	C86000-L
Σ	1×50 Tests/kit	2×50 Tests/kit	2×150 Tests/kit

CE 2797

SYSTEM iFlash 3000-C; iFlash 1800-A; iFlash 1200-A; iFlash 9000-A

IVD *In vitro* diagnostic medical device

NAME

iFlash-Total PSA

BASIC UDI-DI

GMN:6925911270097HS

INTENDED USE

The iFlash-Total PSA assay is a paramagnetic particle chemiluminescent immunoassay (CLIA) for the quantitative determination of total PSA in human serum and plasma collected from individuals suspected of prostate cancer using the automated Chemiluminescence Immunoassay Analyzer. The iFlash-Total PSA assay is to be used by laboratory professionals as an aid in diagnosis of prostate cancer together with other clinical methods.

SUMMARY AND EXPLANATION

Prostate-specific antigen (PSA) is a 33 kD protein synthesized in the epithelial cells of the prostate gland. It is a serine protease that belongs to the subgroup of kallikreins.[1] PSA is predominantly found in serum in 3 different molecular forms: free PSA (molecular mass 30 kD), bound to alpha-2-macroglobulin (molecular mass 780 kD) and bound to alpha-anti-chymotrypsin (molecular mass 90 kD).[2]

PSA test allows doctors to detect prostate cancer, while they are still small, low grade and localized.[3] PSA testing is effective in reducing prostate cancer related mortality.[4] European Association of Urology (EAU) guideline recommends offer early PSA testing in well-informed men at elevated risk of having prostate cancer (PCa).[5]

PSA is a prostate-specific, but not specific to prostate cancer, and is also increased in other diseases of the prostate (prostatitis, benign prostatic hyperplasia), and in diagnostic procedures, as well as some of the physiological processes. Total PSA at values of <2 ng/mL and >10 ng/mL are at high levels of specificity, and a value >10 ng/mL is also of high sensitivity in the detection of prostate cancer, and in this moment these values represent the optimal mode for the subsequent treatment.[3]

A number of studies have found that the % Free PSA (FPSA) was significantly lower in patients having prostate cancer than those with benign disease or normal controls. The ratio FPSA/TPSA has been demonstrated to improve the sensitivity and specificity for diagnosis of prostate cancer.[6]

ASSAY PRINCIPLE

The iFlash-Total PSA assay is a sandwich immunoassay using direct chemiluminometric technique.

- Incubation: Total PSA in the sample reacts with anti-total PSA antibody-coated paramagnetic microparticles and acridinium-ester-labeled anti-total PSA antibody conjugate to form a sandwich complex.
- Washing: Under the magnetic field, magnetic particles are adsorbed to the wall of the reaction vessel, and the unbound materials are washed away by the wash buffer.
- Signal triggering and measuring: The pre-trigger and trigger solutions are added to the reaction mixture. The resulting chemiluminescent reaction is measured as relative light units (RLUs).
- A direct relationship exists between the amount of total PSA in the sample and the RLUs detected by the iFlash optical system.
- Results are determined via a calibration curve, which is generated by 3-point calibration and a master curve provided from the reagent QR code.

REAGENTS

Component	Specification 1×50 Tests/kit	Specification 2×50 Tests/kit	Specification 2×150 Tests/kit	Content
R1	1 pack, 3.5 mL/pack	2 packs, 3.5 mL/pack	2 packs, 8.5 mL/pack	Anti-total PSA antibody-coated paramagnetic microparticle (mouse, 0.1 mg/mL), 0.05% ProClin 300 as preservative.
R2	1 pack, 4.0 mL/pack	2 packs, 4.0 mL/pack	2 packs, 7.8 mL/pack	Acridinium-ester-labeled anti-total PSA antibody conjugate (mouse, 0.05 μg/mL), 0.05% ProClin 300 as preservative.
CAL1	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL /bottle	1 bottle, 1.0 mL /bottle	Calibrator 1, TRIS buffer with protein stabilizer (BSA), 0.05% ProClin 300 as preservative.
CAL2	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL /bottle	1 bottle, 1.0 mL /bottle	Calibrator 2, total PSA protein (human) in TRIS buffer with protein stabilizer (BSA), 0.05% ProClin 300 as preservative.
CAL3	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL /bottle	1 bottle, 1.0 mL /bottle	Calibrator 3, total PSA protein (human) in TRIS buffer with protein stabilizer (BSA), 0.05% ProClin 300 as preservative.

MATERIALS REQUIRED BUT NOT PROVIDED

REF C89999/C89959/C89949, Pre-Trigger Solution (1x): hydrogen peroxide solution.

REF C89998/C89958/C89948, Trigger Solution (1x): sodium hydroxide solution.

REF C89997, Wash Buffer (1x): phosphate buffered saline solution.

REF C80001, Wash Buffer (10x): phosphate buffered saline solution.

REF C6100, Reaction Vessel.

REF ZCC058, Tumor Marker Multi Control.

REF CC816, Tumor Marker Multi Control.

INSTRUMENT

1×50 Tests/kit and 2×50 Tests/kit reagents apply to Chemiluminescence Immunoassay Analyzer: iFlash 3000-C, iFlash 1200-A, iFlash 1800-A and iFlash 9000 CLIA Analyzer: iFlash 9000-A.

2×150 Tests/kit reagents apply to iFlash 9000 CLIA Analyzer: iFlash 9000-A.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- No known test method can offer the complete assurance that products derived from biological sources (human/animal/microbial) will not transmit infection. Therefore, all biological materials should be considered potentially infectious.
- Exercise the normal precautions required for handling all laboratory reagents.
- Disposal of all waste material should be in accordance with local guidelines.
- Wear gloves when handling specimens or reagents.
- Clean and disinfect all spills of specimens or reagents using a suitable disinfectant.
- Trigger solution contains sodium hydroxide (NaOH) and should be avoided contacting with eyes.
- All laboratory personnel using this product must be appropriately trained in automated immunoassay techniques and use appropriate laboratory and personal protective equipment when handling this kit, and use this product in accordance with the labeling. All laboratory personnel using the assay must also be trained in and be familiar with the interpretation of results of the product.
- For further information on warnings and precautions, see Annex B.
- Any serious incident that has occurred in relation to the device shall be reported to the manufacturer and the competent authority of the Member State in which the user and/or the patient is administrated.
- Safety data sheet refers to the Safety Data Sheet (SDS). Please contact the local sales representatives or marketing@szyhlo.com. The SDS will be provided through e-mail upon request.

REAGENT HANDLING

- The reagents should not be used after the stated expiration date.
- Avoid the formation of bubbles with all reagents.
- The reagents and calibrators in the pack are ready to use.
- Close the bottles of calibrators right after calibration and store at 2-8°C.
- Do not pool reagents within a reagent kit or between reagent kits.
- Prior to loading the iFlash-Total PSA reagent pack on the system for the first time, resuspend the microparticles by inverting the reagent pack slightly. Visually inspect the bottle to ensure microparticles are resuspended. If microparticles are still sticking to the bottle, continue to invert the bottle until the microparticles are completely resuspended. If the microparticles do not resuspend, do not use.
- For further information on reagent handling precautions during system operation, refer to the iFlash system operating instruction.

STORAGE AND STABILITY

Storage

- Store at 2-8°C in an upright position.
- The kit should be used immediately after taken out from 2-8°C storage.
- The reagent should be avoided from frozen.

Stability

- Unopened at 2-8°C: up to the stated expiration date.
- Opened at 2-8°C: 56 days.
- Store on-board: 56 days.

SPECIMEN COLLECTION AND PREPARATION

- Serum or plasma (lithium heparin, K_2-EDTA and sodium heparin) are the recommended samples.
- Ensure that a complete clot formation in serum specimens has occurred prior to centrifugation. For patients undergoing heparin (anticoagulant) treatment, the time for clot formation in serum specimens should be prolonged.
- Centrifuge the specimens.
- Specimens can be preserved at room temperature (20-25°C) for 24 hours.
- Specimens can be preserved at 2-8°C for 5 days.
- Specimens can be preserved at -20°C for 90 days.
- Frozen specimens must be mixed thoroughly after thawing.
- The samples are suggested to be frozen for no more than once.
- Transfer only the clarified specimen without the lipemic material if the centrifuged specimens has a lipid layer on top.
- Centrifuge the specimens prior to test if clotted fibrin and cellular material exist, or after freeze-thawing.
- Ensure that residual fibrin and cellular matter have been removed prior to analysis.
- Use with caution in handling patient specimens to prevent cross-contamination.
- Do not use heat-inactivated samples.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

- Ensure that the patient samples, calibrators and controls are at ambient temperature (20-25°C) before measurement.
- Other types of sample collection tubes have not been examined by this method yet.
- The type of sample collection tube should be remained the same throughout the whole evaluation process of patient monitoring or serial sample evaluation.
- The testing performance of samples from human body fluid (except serum/plasma) or autopsy is not yet clarified. The instrument is not able to verify different sample types, so the operator should apply the appropriate sample types to the test.

ASSAY PROCEDURE

- Refer to the system operating instruction or the online help system for detailed information on preparing the system.
- Reagent information are automatically read in via the barcode on the reagent bottles. If the barcode cannot be read, enter the sequence number manually.
- Load the iFlash-Total PSA reagent. The microparticles must be fully suspended before the reagent is loaded.
- Before testing, the instrument will automatically resuspend the microparticles to mix well.
- Carry out calibration, if necessary.
- Place the calibrators CAL1, CAL2 and CAL3 in the calibrator rack in the sample zone. Only keep calibrators open during calibration.
- Order calibration, and then order sample test through the iFlash software.
- Load samples (10 μL of sample is needed for each determination in addition to the sample container and system dead volumes).
- Click RUN, the iFlash system performs all the functions automatically and calculates the results.

CALIBRATION

- Traceability: This assay has been standardized against the WHO International Standard Prostate specific antigen (human) (total: PSA-ACT + free PSA), NIBSC code: 17/100.
- Every iFlash-Total PSA reagent kit has a QR code label containing the specific information for calibration of the particular reagent lot.
- To perform an iFlash-Total PSA calibration, test CAL1, CAL2 and CAL3 in duplicate, and the predefined master curve is adapted to the analyzer.
- Once an iFlash-Total PSA calibration is accepted and stored, all subsequent samples can be tested without further calibration unless:
  - After 56 days when using the same reagent lot.
  - A reagent kit with a new lot number is used.
  - Controls are out of range.
  - Required by pertinent regulations.

MEASURING RANGE

0.01-100 ng/mL

Values below the lower limit of measuring range are reported as <0.01 ng/mL. Values above the upper limit of measuring range are reported as >100 ng/mL.

DILUTION

Samples with total PSA concentrations above the measuring range can be diluted with sample diluent. The maximum dilution ratio is 1:5, either automatically by the analyzer or manually.

After manual dilution, multiply the result by the dilution factor.

After dilution by the analyzer, the software automatically takes the dilution into account when calculating the sample concentration.

QUALITY CONTROL

For quality control, YHLO Tumor Marker Multi Control, EVER-BLUE Tumor Marker Multi Control are recommended. In addition, other commercially available quality control materials with at least two levels of analyte that have been verified by the laboratory can be used.

Controls for different levels should be run individually at least once every 24 hours when the test is in use, once per reagent kit and after every calibration or in accordance with local regulations, guidelines or accreditation requirements and the user's laboratory quality control requirements. Follow the quality control material's instruction for handling and storage. Each laboratory should establish its own target value and acceptable ranges to assure proper performance. Quality control results that fall outside acceptable ranges may indicate invalid test results, the following actions can be taken:

- Verify that the materials are not expired.
- Verify that required maintenance was performed.
- Verify that the assay was performed according to the instruction for use.
- Rerun the assay with fresh quality control samples.

If necessary, contact your local technical support provider or distributor for assistance.

RESULT

Calculation

The iFlash system utilizes a 4 Parameter Logistic Curve fit data reduction method to generate a calibration curve and automatically calculates the analyte concentration of each sample.

The results are given in ng/mL.

Expected Values

A study of iFlash-Total PSA assay on samples from 630 apparently healthy males of various age group yielded the following result:

Age (years)	N	95th percentile (ng/mL)
<40	121	1.39
40-49	122	2.05

50-59	124	3.24
60-69	135	4.22
≥70	128	4.52
Total	630	4

It is recommended that each laboratory establish its own expected reference range for the specific population.

LIMITATIONS

- The iFlash-Total PSA assay is limited to the determination of total PSA in human serum or plasma (lithium heparin, K_2-EDTA and sodium heparin). It has not been validated for use on plasma with other types of anticoagulants.
- If the results are inconsistent with clinical evidence, additional testing is suggested to confirm the result.
- For diagnostic purposes, the results should be interpreted in light of the total clinical presentation of the patient, including symptoms and clinical history results.
- Samples containing an apparent total PSA level as high as 17,000 ng/mL did not exhibit a hook effect in the iFlash-Total PSA assay.
- The assay is unaffected (difference less than 10%) by icterus (bilirubins≤65 mg/dL), hemolysis (hemoglobin ≤2000 mg/dL), lipemia (triglycerides≤1500 mg/dL) and serum total protein (≤12 g/dL).
- No interference was observed from rheumatoid factors up to a concentration of 2000 IU/mL.
- No interference was observed from HAMA up to a concentration of 600 ng/mL.
- No interference was observed from ANA up to a concentration of 500 AU/mL.

PERFORMANCE CHARACTERISTICS

Below are the representative performance data, and the results obtained in individual laboratories may differ.

Precision

Precision was determined using iFlash-Total PSA, clinical samples and controls according to EP05-A3 of CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): test for 20 days in 3 sites, 2 runs per day, 2 replicates per run. The results of the study are shown below:

Sample	Mean (ng/mL)	Repeatability		Reproducibility	
		SD (ng/mL)	%CV	SD (ng/mL)	%CV
1	3.88	0.097	2.50%	0.155	3.99%
2	24.86	0.500	2.01%	0.943	3.79%
3	68.33	1.061	1.55%	1.656	2.42%
QC 1	5.82	0.128	2.20%	0.207	3.56%
QC 2	17.22	0.419	2.43%	0.683	3.97%

Analytical Sensitivity

The limit of blank, limit of detection and limit of quantitation were determined in accordance with the CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP17-A2 requirements.

Limit of Blank = 0.005 ng/mL

Limit of Detection = 0.01 ng/mL

Limit of Quantitation = 0.03 ng/mL

Linearity Range

0.01-100 ng/mL

The linearity was determined in accordance with the CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP6-A requirements.

Analytical Specificity

The analytical specificity of iFlash-Total PSA assay was evaluated with PAP.

Analogue	Concentration	Cross Reactivity
PAP	1000 ng/mL	0.05%

Equimolar reactivity of matching antibody

Samples with same total PSA concentration and different ratio of free PSA and PSA-ACT were tested, the bias of test result was no more than ±15%.

The following drugs and substances were tested, no interference with the assay was found.

Drug/Substance	Concentration
Cyclophosphamide	1000 μg/mL
Cisplatin	225 μg/mL
5-Fluorouracil	500 μg/mL
Methotrexate	1000 μg/mL
Carboplatin	1000 μg/mL
Etoposide	400 μg/mL
Tamoxifen	50 μg/mL
Mitomycin	25 μg/mL
Flutamide	1000 μg/mL
Taxol	5.5 μg/mL
Doxorubicin	75 μg/mL
AFP	1000 ng/mL
CA12-5	500 U/mL
CA19-9	600 U/mL
CEA	200 ng/mL
HCG	1000 IU/mL

Clinical Performance

A comparison of the iFlash-Total PSA assay (y) with a commercially available total PSA assay (x) using clinical samples was performed, and the curve is fitted with linear regression (Passing-Bablok regression).

y = 1.060 x - 0.103

T = 0.995

Sample concentration: 0.24-99.46 ng/mL

Number of samples measured: 128

SUMMARY OF SAFETY AND PERFORMANCE

Summary of safety and performance is available at https://ec.europa.eu/tools/eudamed

REFERENCES

1. Henttu P, Vihko P. Prostate-specific antigen and human glandular kallikrein: two kallikreins of the human prostate. Ann Med. 1994;26(3):157-64.
2. Christensson A, Laurell CB, Lilja H. Enzymatic activity of prostatic specific antigen and its reactions with extracellular serine protease inhibitors. European Journal of Biochemistry, 1990; 194: 755-63.
3. Prcic A, Begic E, Hiros M. Usefulness of Total PSA Value in Prostate Diseases Diagnosis. Acta Inform Med. 2016;24(3):156-61.
4. Schroeder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. Lancet. 2014;384:2027-35.
5. N. Mottet, R.C.N. van den Bergh, et al. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology. 2020.
6. Shore ND, Pieczonka CM, Henderson RJ, et al. A comparison of prostate health index, total PSA, %free PSA, and proPSA in a contemporary US population-The MiCheck-01 prospective trial. Urol Oncol. 2020;38(8):e1-e10.

SHENZHEN YHLO BIOTECH CO., LTD.
Building 1, YHLO Biopark, Baolong 2nd Road, Baolong Subdistrict, Longgang District, Shenzhen, Guangdong, 518116, China
TEL: +86-0755-26473359

EC REP Shanghai International Holding Corp. GmbH (Europe)
Eiffestrasse 80, 20537 Hamburg, Germany

ANNEX A:

EXPLANATION OF ABBREVIATION

Abbreviation	Explanation
REF	Catalogue number
CAL	Calibrator
R	Reagent
Σ	Contains sufficient for <n> tests
SYSTEM	Analyzers/Instruments on which reagents can be used
	Manufacturer
EC REP	Authorized representative in the European Community
	Importer
CE 2797	CE Marking of Conformity with notified body ID number
	Caution
	Consult instructions for use
IVD	*In vitro* diagnostic medical device
LOT	Batch code
CN	Country of manufacture, date of manufacture
UDI	Unique device identifier
	Use-by date
2°C 8°C	Temperature limit (2-8°C)
	Biological risks
GHS07	Pictograms for caution
	This way up

ANNEX B:

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Hazardous Component: 0.05% ProClin 300
  (reaction mass of: 5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one [EC no. 247-500-7] and 2-methyl-2H-isothiazol-3-one [EC no. 220-239-6] (3:1))
- Signal word: Warning
- Hazard Statements:
  H317: May cause an allergic skin reaction.
- Precautionary Statements:
  P261: Avoid breathing dust/fume/gas/mist/vapour/spray.
  P280: Wear protective gloves.
  P362+P364: Take off contaminated clothing and wash it before reuse.
  P333+P313: If skin irritation or rash occurs: get medical advice/attention.
  P321: Seek immediate care from a doctor.
  P501: Dispose of contents/container in accordance with local/regional/national/international regulations.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

REF C86001-S C86001 C86001-L

Σ 1×50 Tests/kit 2×50 Tests/kit 2×150 Tests/kit

CE 2797

SYSTEM iFlash 3000-C; iFlash 1800-A; iFlash 1200-A; iFlash 9000-A

IVD *In vitro* diagnostic medical device

NAME

iFlash-Free PSA

BASIC UDI-DI

GMN:692591270098HU

INTENDED USE

The iFlash-Free PSA assay is a paramagnetic particle chemiluminescent immunoassay (CLIA) for the quantitative determination of free PSA in human serum and plasma collected from individuals suspected of prostate cancer using the automated Chemiluminescence Immunoassay Analyzer. The iFlash-Free PSA assay is to be used by laboratory professionals as an aid in diagnosis of prostate cancer together with other clinical methods.

SUMMARY AND EXPLANATION

Prostate-specific antigen (PSA) is a 33 kD protein synthesized in the epithelial cells of the prostate gland. It is a serine protease that belongs to the subgroup of kallikreins.[1] PSA is predominantly found in serum in 3 different molecular forms: free PSA (molecular mass 30 kD), bound to alpha-2-macroglobulin (molecular mass 780 kD) and bound to alpha-anti-chymotrypsin (molecular mass 90 kD).[2]

PSA test allows doctors to detect prostate cancer, while they are still small, low grade and localized.[3] PSA testing is effective in reducing prostate cancer related mortality.[4] European Association of Urology (EAU) guideline recommends offer early PSA testing in well-informed men at elevated risk of having prostate cancer (PCa).[5]

PSA is a prostate-specific, but not specific to prostate cancer, and is also increased in other diseases of the prostate (prostatitis, benign prostatic hyperplasia), and in diagnostic procedures, as well as some of the physiological processes. Total PSA at values of <2 ng/mL and >10 ng/mL are at high levels of specificity, and a value >10 ng/mL is also of high sensitivity in the detection of prostate cancer, and in this moment these values represent the optimal mode for the subsequent treatment.[3]

A number of studies have found that the % Free PSA (FPSA) was significantly lower in patients having prostate cancer than those with benign disease or normal controls. The ratio FPSA/TPSA has been demonstrated to improve the sensitivity and specificity for diagnosis of prostate cancer.[6]

ASSAY PRINCIPLE

The iFlash-Free PSA assay is a sandwich immunoassay using direct chemiluminometric technique.

- Incubation: Free PSA in the sample reacts with anti-free PSA antibody-coated paramagnetic microparticles and acridinium-ester-labeled anti-free PSA antibody conjugate to form a sandwich complex.
- Washing: Under the magnetic field, magnetic particles are adsorbed to the wall of the reaction vessel, and the unbound materials are washed away by the wash buffer.
- Signal triggering and measuring: The pre-trigger and trigger solutions are added to the reaction mixture. The resulting chemiluminescent reaction is measured as relative light units (RLUs).
- A direct relationship exists between the amount of free PSA in the sample and the RLUs detected by the iFlash optical system.
- Results are determined via a calibration curve, which is generated by 3-point calibration and a master curve provided from the reagent QR code.

REAGENTS

Component	Specification 1×50 Tests/kit	2×50 Tests/kit	2×150 Tests/kit	Content
R1	1 pack, 3.5 mL/pack	2 packs, 3.5 mL/pack	2 packs, 8.5 mL/pack	Anti-free PSA antibody-coated paramagnetic microparticle (mouse, 0.2 mg/mL), 0.05% ProClin 300 as preservative.
R2	1 pack, 4.0 mL/pack	2 packs, 4.0 mL/pack	2 packs, 7.8 mL/pack	Acridinium-ester-labeled anti-free PSA antibody conjugate (mouse, 0.4 μg/mL), 0.05% ProClin 300 as preservative.
CAL1	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	Calibrator 1, TRIS buffer with protein stabilizer (BSA), 0.05% ProClin 300 as preservative.
CAL2	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	Calibrator 2, free PSA protein (human) in TRIS buffer with protein stabilizer (BSA), 0.05% ProClin 300 as preservative.
CAL3	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	Calibrator 3, free PSA protein (human) in TRIS buffer with protein stabilizer (BSA), 0.05% ProClin 300 as preservative.

MATERIALS REQUIRED BUT NOT PROVIDED

REF C89999/C89959/C89949, Pre-Trigger Solution (1x): hydrogen peroxide solution.

REF C89998/C89958/C89948, Trigger Solution (1x): sodium hydroxide solution.

REF C89997, Wash Buffer (1x): phosphate buffered saline solution.

REF C80001, Wash Buffer (10x): phosphate buffered saline solution.

REF C6100, Reaction Vessel.

REF ZCC058, Tumor Marker Multi Control.

REF CC816, Tumor Marker Multi Control.

INSTRUMENT

1×50 Tests/kit and 2×50 Tests/kit reagents apply to Chemiluminescence Immunoassay Analyzer: iFlash 3000-C, iFlash 1200-A, iFlash 1800-A and iFlash 9000 CLIA Analyzer: iFlash 9000-A.

2×150 Tests/kit reagents apply to iFlash 9000 CLIA Analyzer: iFlash 9000-A.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- No known test method can offer the complete assurance that products derived from biological sources (human/animal/microbial) will not transmit infection. Therefore, all biological materials should be considered potentially infectious.
- Exercise the normal precautions required for handling all laboratory reagents.
- Disposal of all waste material should be in accordance with local guidelines.
- Wear gloves when handling specimens or reagents.
- Clean and disinfect all spills of specimens or reagents using a suitable disinfectant.
- Trigger solution contains sodium hydroxide (NaOH) and should be avoided contacting with eyes.
- All laboratory personnel using this product must be appropriately trained in automated immunoassay techniques and use appropriate laboratory and personal protective equipment when handling this kit, and use this product in accordance with the labeling. All laboratory personnel using the assay must also be trained in and be familiar with the interpretation of results of the product.
- For further information on warnings and precautions, see Annex B.
- Any serious incident that has occurred in relation to the device shall be reported to the manufacturer and the competent authority of the Member State in which the user and/or the patient is administrated.
- Safety data sheet refers to the Safety Data Sheet (SDS). Please contact the local sales representatives or marketing@szyhlo.com. The SDS will be provided through e-mail upon request.

REAGENT HANDLING

- The reagents should not be used after the stated expiration date.
- Avoid the formation of bubbles with all reagents.
- The reagents and calibrators in the pack are ready to use.
- Close the bottles of calibrators right after calibration and store at 2-8°C.
- Do not pool reagents within a reagent kit or between reagent kits.
- Prior to loading the iFlash-Free PSA reagent pack on the system for the first time, resuspend the microparticles by inverting the reagent pack slightly. Visually inspect the bottle to ensure microparticles are resuspended. If microparticles are still sticking to the bottle, continue to invert the bottle until the microparticles are completely resuspended. If the microparticles do not resuspend, do not use.
- For further information on reagent handling precautions during system operation, refer to the iFlash system operating instruction.

STORAGE AND STABILITY

Storage

- Store at 2-8°C in an upright position.
- The kit should be used immediately after taken out from 2-8°C storage.
- The reagent should be avoided from frozen.

Stability

- Unopened at 2-8°C: up to the stated expiration date.
- Opened at 2-8°C: 56 days.
- Store on-board: 56 days.

SPECIMEN COLLECTION AND PREPARATION

- Serum or plasma (lithium heparin, sodium heparin and K_2-EDTA) are the recommended samples.
- Ensure that a complete clot formation in serum specimens has occurred prior to centrifugation. For patients undergoing heparin (anticoagulant) treatment, the time for clot formation in serum specimens should be prolonged.
- Centrifuge the specimens.
- Specimens can be preserved at room temperature (20-25°C) for 8 hours.
- Specimens can be preserved at 2-8°C for 3 days.
- Specimens can be preserved at -20°C for 90 days.
- Frozen specimens must be mixed thoroughly after thawing.
- The samples are suggested to be frozen for no more than twice.
- Transfer only the clarified specimen without the lipemic material if the centrifuged specimens has a lipid layer on top.
- Centrifuge the specimens prior to test if clotted fibrin and cellular material exist, or after freeze-thawing.
- Ensure that residual fibrin and cellular matter have been removed prior to analysis.
- Use with caution in handling patient specimens to prevent cross-contamination.
- Do not use heat-inactivated samples.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

- Ensure that the patient samples, calibrators and controls are at ambient temperature (20-25°C) before measurement.
- Other types of sample collection tubes have not been examined by this method yet.
- The type of sample collection tube should be remained the same throughout the whole evaluation process of patient monitoring or serial sample evaluation.
- The testing performance of samples from human body fluid (except serum/plasma) or autopsy is not yet clarified. The instrument is not able to verify different sample types, so the operator should apply the appropriate sample types to the test.

ASSAY PROCEDURE

- Refer to the system operating instruction or the online help system for detailed information on preparing the system.
- Reagent information are automatically read in via the barcode on the reagent bottles. If the barcode cannot be read, enter the sequence number manually.
- Load the iFlash-Free PSA reagent. The microparticles must be fully suspended before the reagent is loaded.
- Before testing, the instrument will automatically resuspend the microparticles to mix well.
- Carry out calibration, if necessary.
- Place the calibrators CAL1, CAL2 and CAL3 in the calibrator rack in the sample zone. Only keep calibrators open during calibration.
- Order calibration, and then order sample test through the iFlash software.
- Load samples (5 μL of sample is needed for each determination in addition to the sample container and system dead volumes).
- Click RUN, the iFlash system performs all the functions automatically and calculates the results.

CALIBRATION

- Traceability: This assay has been standardized against the WHO International Standard Prostate specific antigen (human) (free) NIBSC code: 17/102.
- Every iFlash-Free PSA reagent kit has a QR code label containing the specific information for calibration of the particular reagent lot.
- To perform an iFlash-Free PSA calibration, test CAL1, CAL2 and CAL3 in duplicate, and the predefined master curve is adapted to the analyzer.
- Once an iFlash-Free PSA calibration is accepted and stored, all subsequent samples can be tested without further calibration unless:
  - After 56 days when using the same reagent lot.
  - A reagent kit with a new lot number is used.
  - Controls are out of range.
  - Required by pertinent regulations.

MEASURING RANGE

0.02-30 ng/mL

Values below the lower limit of measuring range are reported as <0.02 ng/mL. Values above the upper limit of measuring range are reported as >30 ng/mL.

DILUTION

Samples with free PSA concentrations above the measuring range can be diluted with sample diluent. The maximum dilution ratio is 1:10, either automatically by the analyzer or manually.

After manual dilution, multiply the result by the dilution factor.

After dilution by the analyzer, the software automatically takes the dilution into account when calculating the sample concentration.

QUALITY CONTROL

For quality control, YHLO Tumor Marker Multi Control, EVER-BLUE Tumor Marker Multi Control are recommended. In addition, other commercially available quality control materials with at least two levels of analyte that have been verified by the laboratory can be used.

Controls for different levels should be run individually at least once every 24 hours when the test is in use, once per reagent kit and after every calibration or in accordance with local regulations, guidelines or accreditation requirements and the user's laboratory quality control requirements. Follow the quality control material's instruction for handling and storage. Each laboratory should establish its own target value and acceptable ranges to assure proper performance. Quality control results that fall outside acceptable ranges may indicate invalid test results, the following actions can be taken:

- Verify that the materials are not expired.
- Verify that required maintenance was performed.
- Verify that the assay was performed according to the instruction for use.
- Rerun the assay with fresh quality control samples.

If necessary, contact your local technical support provider or distributor for assistance.

RESULT

Calculation

The iFlash system utilizes a 4 Parameter Logistic Curve fit data reduction method to generate a calibration curve and automatically calculates the analyte concentration of each sample.

The results are given in ng/mL.

Expected Values

A study was conducted on samples from 478 males (141 prostate cancer samples with positive biopsy results and 337 non-prostate cancer samples with negative biopsy results) aged ≥50, with a total PSA range of 4 to 10 ng/mL and a digital rectal examination (DRE) non-suspicious for prostate cancer, % Free PSA (% FPSA=FPSA/TPSA*100%) values was calculated.

The % FPSA result may be used in evaluating the need for prostate biopsy in one of two ways:

1. The relative risk of prostate cancer in individual men

may be considered; or

2. Patients may be managed using a single cut-off.

1) Individual risk assessment

The probability of finding PCA with TPSA in the gray zone (4-10 ng/mL) increases with increasing age and with decreasing FPSA/TPSA ratio:

% FPSA	Age in years	
	50-59	≥60
≤10%	50.8%	59.7%
10%-20%	25.8%	36.5%
20%-25%	13.1%	23.4%
>25%	7.3%	12.5%

2) Single cut-off

A single cut-off may be used for men in all age groups. A % FPSA single cut-off of 16% yield a sensitivity of 75.9% and a specificity of 72.4%. A % FPSA single cut-off of 25% yield a sensitivity of 92.9% and a specificity of 27.6%.

It is recommended that each laboratory establish its own expected reference range for the specific population.

LIMITATIONS

- The iFlash-Free PSA assay is limited to the determination of free PSA in human serum or plasma (lithium heparin, sodium heparin and K_2-EDTA). It has not been validated for use on plasma with other types of anticoagulants.
- If the results are inconsistent with clinical evidence, additional testing is suggested to confirm the result.
- For diagnostic purposes, the results should be interpreted in light of the total clinical presentation of the patient, including symptoms and clinical history results.
- Samples containing an apparent free PSA level as high as 4,000 ng/mL did not exhibit a hook effect in the iFlash-Free PSA assay.
- The assay is unaffected (difference less than 10%) by icterus (bilirubin≤65 mg/dL), hemolysis (hemoglobin≤1500 mg/dL), lipemia (triglyceride≤3000 mg/dL) and serum total protein (≤15 g/dL).
- No interference was observed from rheumatoid factors up to a concentration of 2000 IU/mL.
- No interference was observed from HAMA up to a concentration of 600 ng/mL.
- No interference was observed from ANA up to a concentration of 500 AU/mL.

PERFORMANCE CHARACTERISTICS

Below are the representative performance data, and the results obtained in individual laboratories may differ.

Precision

Precision was determined using iFlash-Free PSA, clinical samples and controls according to EP05-A3 of CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): test for 20 days in 3 sites, 2 runs per day, 2 replicates per run. The results of the study are shown below:

Sample	Mean (ng/mL)	Repeatability SD (ng/mL)	Repeatability %CV	Reproducibility SD (ng/mL)	Reproducibility %CV
1	0.71	0.027	3.80%	0.042	5.92%
2	4.53	0.124	2.74%	0.224	4.94%
3	18.37	0.438	2.38%	0.808	4.40%
QC 1	2.06	0.073	3.54%	0.113	5.49%
QC 2	5.69	0.153	2.69%	0.276	4.85%

Analytical Sensitivity

The limit of blank, limit of detection and limit of quantitation were determined in accordance with the CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP17-A2 requirements.

Limit of Blank = 0.01 ng/mL

Limit of Detection = 0.02 ng/mL

Limit of Quantitation = 0.04 ng/mL

Linearity Range

0.02-30 ng/mL

The linearity was determined in accordance with the CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP6-A requirements.

Analytical Specificity

The analytical specificity of iFlash-Free PSA assay was evaluated with PAP and PSA-ACT.

Analogue	Concentration	Cross Reactivity
PAP	1000 ng/mL	0.03%
PSA-ACT	100 ng/mL	0.24%

The following drugs and substances were tested, no interference with the assay was found.

Drug/Substance	Concentration
Cyclophosphamide	1000 μg/mL
Cisplatin	225 μg/mL
5-Fluorouracil	500 μg/mL
Methotrexate	1000 μg/mL
Carboplatin	1000 μg/mL
Etoposide	400 μg/mL
Tamoxifen	50 μg/mL
Mitomycin	25 μg/mL
Flutamide	1000 μg/mL
Taxol	5.5 μg/mL
Doxorubicin	75 μg/mL
AFP	1000 ng/mL
CA12-5	500 U/mL
CA19-9	600 U/mL
CEA	200 ng/mL
HCG	1000 IU/mL

Clinical Performance

A comparison of the iFlash-Free PSA assay (y) with a commercially available free PSA assay (x) using clinical samples was performed, and the curve is fitted with linear regression (Passing-Bablok regression).

y = 1.011x + 0.039

T = 0.989

Sample concentration: 0.23-29.87ng/mL

Number of samples measured: 120

SUMMARY OF SAFETY AND PERFORMANCE

Summary of safety and performance is available at https://ec.europa.eu/tools/eudamed

REFERENCES

1. Henttu P, Vihko P. Prostate-specific antigen and human glandular kallikrein: two kallikreins of the human prostate. Ann Med. 1994;26(3):157-64.
2. Christensson A, Laurell CB, Lilja H. Enzymatic activity of prostatic specific antigen and its reactions with extracellular serine protease inhibitors. European Journal of Biochemistry, 1990; 194: 755-63.
3. Prcic A, Begic E, Hiros M. Usefulness of Total PSA Value in Prostate Diseases Diagnosis. Acta Inform Med. 2016;24(3):156-61.
4. Schroeder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. Lancet. 2014;384:2027-35.
5. N. Mottet, R.C.N. van den Bergh, et al. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology. 2020.
6. Shore ND, Pieczonka CM, Henderson RJ, et al. A comparison of prostate health index, total PSA, %free PSA, and proPSA in a contemporary US population-The MiCheck-01 prospective trial. Urol Oncol. 2020;38(8):e1-e10.

SHENZHEN YHLO BIOTECH CO., LTD.
Building 1, YHLO Biopark, Baolong 2nd Road, Baolong Subdistrict, Longgang District, Shenzhen, Guangdong, 518116, China
TEL: +86-0755-26473359

EC REP Shanghai International Holding Corp. GmbH (Europe)
Eiffestrasse 80, 20537 Hamburg, Germany

ANNEX A:

EXPLANATION OF ABBREVIATION

Abbreviation	Explanation
REF	Catalogue number
CAL	Calibrator
R	Reagent
Σ	Contains sufficient for <n> tests
SYSTEM	Analyzers/Instruments on which reagents can be used
	Manufacturer
EC REP	Authorized representative in the European Community
	Importer
CE 2797	CE Marking of Conformity with notified body ID number
	Caution
	Consult instructions for use
IVD	*In vitro* diagnostic medical device
LOT	Batch code
CN	Country of manufacture, date of manufacture
UDI	Unique device identifier
	Use-by date
2°C 8°C	Temperature limit (2-8°C)
	Biological risks
GHS07	Pictograms for caution
	This way up

ANNEX B:

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Hazardous Component: 0.05% ProClin 300 (reaction mass of: 5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one [EC no. 247-500-7] and 2-methyl-2H-isothiazol-3-one [EC no. 220-239-6] (3:1))
- Signal word: Warning
- Hazard Statements:
  H317: May cause an allergic skin reaction.
- Precautionary Statements:

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

P261: Avoid breathing dust/fume/gas/mist/vapour/spray.

P280: Wear protective gloves.

P362+P364: Take off contaminated clothing and wash it before reuse.

P333+P313: If skin irritation or rash occurs: get medical advice/attention.

P321: Seek immediate care from a doctor.

P501: Dispose of contents/container in accordance with local/regional/national/international regulations.

REF	C86003-S	C86003	C86003-L
Σ	1×50 Tests/kit	2×50 Tests/kit	2×150 Tests/kit

CE 2797

SYSTEM iFlash 3000-C; iFlash 1800-A; iFlash 1200-A; iFlash 9000-A

IVD *In vitro* diagnostic medical device

NAME

iFlash-AFP

BASIC UDI-DI

GMN:692591270022GT

INTENDED USE

The iFlash-AFP assay is a paramagnetic particle chemiluminescent immunoassay (CLIA) for quantitative determination of alpha1-fetoprotein (AFP) in human serum and plasma collected from individuals suspected or confirmed of non-seminomatous testicular cancer or hepatocellular carcinoma using the automated Chemiluminescence Immunoassay Analyzer. The iFlash-AFP assay is to be used by laboratory professionals as an aid in the management of patients with non-seminomatous testicular cancer and the diagnosis of patients with hepatocellular carcinoma together with other clinical methods.

SUMMARY AND EXPLANATION

Alpha-fetoprotein is a kind of glycoprotein, derived from embryonic endoderm tissue cells.[1] AFP is synthesized by the liver, the yolk sac and gastrointestinal epithelial cells. Under physiological conditions, AFP synthesis is restricted to the fetal development, whereasin adults, elevated levels are indicative for either a malignant process (TGCTs, hepatic tumors) orchronic liver disease.[2] AFP content in fetal serum is high and gradually decreases to the level of adults afer birth.[1]

Testicular germ cell tumors (TGCTs) are the most commonly diagnosed malignancies in younger men. In terms of treatment and prognosis, TGCTs are subdivided into two major groups: Seminoma and non-seminomatous germ cell tumors.[2]

Alpha-fetoprotein (AFP) is an essential tumor marker for the management of nonseminomatous germ cell tumors (NSGCTs). Elevated AFP levels have been identified in 60% to 80% cases of advanced NSGCT.[3]

Nonseminomas display a very heterogeneous histology and are usually composed of mixtures of embryonal carcinoma, mature or immature teratoma, choriocarcinoma and yolk sac tumour (also known as endodermal sinus tumour), although in rare cases these components may occur in a pure form.[4] Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most commontumors in the world, with a new incidence of up to 600,000 cases per year.[1,5] Alpha-fetoprotein (AFP) is considered as a diagnostic and prognostic tumorous marker for HCC, and up to 70% of HCC patients showed elevated serum levels of AFP.[6]

ASSAY PRINCIPLE

The AFP assay is a sandwich immunoassay using direct chemiluminometric technique.

- Incubation: The AFP in the pretreated sample reacts with the Anti-AFP antibody coated on the paramagnetic particles and the acridinium-ester-labeled anti-AFP antibody conjugate to form a sandwich (antibody-antigen-antibody) complex.
- Washing: Under the magnetic field, magnetic particles are adsorbed to the wall of the reaction tube, and the unbound materials are washed away by the wash buffer.
- Signal triggering and measuring: Add pre-trigger solution and trigger solution to the reaction complex, and measure the chemiluminescence reaction by relative luminescence intensity.
- The amount of AFP in the sample is positively correlated with the relative light intensity (RLU) measured by the analyzer's optical system.
- Results are determined from a calibration curve, which is generated by 3-point calibration and a master curve provided via the reagent QR code.

REAGENTS

Component	Specification 1×50 Tests/kit	2×50 Tests/kit	2×150 Tests/kit	Content
R1	1 pack, 3.5 mL/pack	2 packs, 3.5 mL/pack	2 packs, 8.5 mL/pack	Anti-AFP antibody-coated paramagnetic micro-particles (mouse, 0.20 mg/mL), 0.08% ProClin 300 as preservative.
R2	1 pack, 4.0 mL/pack	2 packs, 4.0 mL/pack	2 packs, 7.8 mL/pack	Acridinium-ester-labeled anti-AFP antibody conjugate (mouse, 0.267 μg/mL), 0.1% ProClin 300 as preservative.
R3	1 pack, 6.5 mL/pack	2 packs, 6.5 mL/pack	2 packs, 15.3 mL/pack	Sample treating agent, PBS buffer.
CAL1	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	Calibrator 1, TRIS buffer with protein stabilizer(BSA), 0.05% ProClin 300 as preservative.
CAL2	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	Calibrator 2, AFP protein (human) in TRIS buffer with protein stabilizer(BSA), 0.05% ProClin 300 as preservative.
CAL3	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	Calibrator 3, AFP protein (human) in TRIS buffer with protein stabilizer(BSA), 0.05% ProClin 300 as preservative.

MATERIALS REQUIRED BUT NOT PROVIDED

REF C89999/C89959/C89949, Pre-Trigger Solution (1x): hydrogen peroxide solution.

REF C89998/C89958/C89948, Trigger Solution (1x): sodium hydroxide solution.

REF C89997, Wash Buffer (1x): phosphate buffered saline solution.

REF C80001, Wash Buffer (10x): phosphate buffered saline solution.

REF C6100, Reaction Vessel.

REF C89920, Sample Diluent.

REF ZCC058, Tumor Marker Multi Control.

REF CC816, Tumor Marker Multi Control.

INSTRUMENT

1×50 Tests/kit and 2×50 Tests/kit reagents apply to Chemiluminescence Immunoassay Analyzer: iFlash 3000-C, iFlash 1200-A, iFlash 1800-A and iFlash 9000 CLIA Analyzer: iFlash 9000-A.

2×150 Tests/kit reagents apply to iFlash 9000 CLIA Analyzer: iFlash 9000-A.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- No known test method can offer the complete assurance that products derived from biological sources (human/animal/microbial) will not transmit infection. Therefore, all biological materials should be considered potentially infectious.
- Exercise the normal precautions required for handling all laboratory reagents.
- Disposal of all waste material should be in accordance with local guidelines.
- Wear gloves when handling specimens or reagents.
- Clean and disinfect all spills of specimens or reagents using a suitable disinfectant.
- Trigger solution contains sodium hydroxide (NaOH) and should be avoided contacting with eyes.
- All laboratory personnel using this product must be appropriately trained in automated immunoassay techniques and use appropriate laboratory and personal protective equipment when handling this kit, and use this product in accordance with the labelling. All laboratory personnel using the assay must also be trained in and be familiar with the interpretation of results of the product.
- For further information on warnings and precautions, see Annex B.
- Any serious incident that has occurred in relation to the device shall be reported to the manufacturer and the competent authority of the Member State in which the user and/or the patient is administrated.
- Safety data sheet refers to the Safety Data Sheet (SDS). Please contact the local sales representatives or marketing@szyhlo.com. The SDS will be provided through e-mail upon request.

REAGENT HANDLING

- The reagents should not be used after the stated expiration date.
- Avoid the formation of bubbles with all reagents.
- The reagents and calibrators in the pack are ready for use.
- Close the bottles of calibrators right after calibration and store at 2-8°C.
- Do not pool reagents within a reagent kit or between reagent kits.
- Prior to loading the iFlash-AFP reagent pack on the system for the first time, resuspend the microparticles by inverting the reagent pack slightly. Visually inspect the bottle to ensure microparticles are resuspended. If microparticles are still sticking to the bottle, continue to invert the bottle until the microparticles are completely resuspended. If the microparticles do not resuspend, do not use.
- For further information on reagent handling precautions during system operation, refer to the iFlash system operating instruction.

STORAGE AND STABILITY

Storage

- Store at 2-8°C in an upright position.
- The kit should be used immediately after taken out from 2-8°C storage.
- The reagent should be avoided from frozen.

Stability

- Unopened at 2-8°C: up to the stated expiration date.
- Opened at 2-8°C: 56 days.
- Store on-board: 56 days.

SPECIMEN COLLECTION AND PREPARATION

- Serum or plasma (lithium heparin, sodium heparin, and K_2-EDTA) are the recommended samples.
- Ensure that a complete clot formation in serum specimens has occurred prior to centrifugation. For patients undergoing heparin (anticoagulant) treatment, the time for clot formation in serum specimens should be prolonged.
- Centrifuge the specimens.
- Specimens can be preserved at room temperature (20-25°C) for 24 hours.
- Specimens can be preserved at 2-8°C for 10 days.
- Specimens can be preserved at -20°C for 90 days.
- Frozen specimens must be mixed thoroughly after thawing.
- The samples are suggested to be frozen for no more than 3 times.
- Transfer only the clarified specimen without the lipemic material if the centrifuged specimen has a lipid layer on top.
- Centrifuge the specimens prior to test if clotted fibrin and cellular material exist, or after freeze-thawing.
- Ensure that residual fibrin and cellular matter have been removed prior to analysis.
- Use with caution in handling patient specimens to prevent cross-contamination.
- Do not use heat-inactivated samples.
- Ensure that the patient samples, calibrators and controls are at ambient temperature (20-25°C) before measurement.
- Other types of sample collection tubes have not been examined by this method yet.
- The type of sample collection tube should be remained the same throughout the whole evaluation process of patient monitoring or serial sample evaluation.
- The testing performance of samples from human body fluid (except serum/plasma) or autopsy is not yet clarified. The instrument is not able to verify different sample types, so the operator should apply the appropriate sample types to the test.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

ASSAY PROCEDURE

- Refer to the system operating instruction or the online help system for detailed information on preparing the system.
- Reagent information are automatically read in via the barcodes on the reagent bottles. If the barcode cannot be read, enter the sequence number manually.
- Load the iFlash-AFP reagent. The microparticles must be fully suspended before the reagent is loaded.
- Before testing, the instrument will automatically resuspend the microparticles to mix well.
- Carry out calibration, if necessary.
- Place the calibrators CAL1, CAL2 and CAL3 in the calibrator rack in the sample zone. Only keep calibrators open during calibration.
- Order calibration, and then order sample test through the iFlash software.
- Load samples (10 μL of sample is needed for each determination in addition to the sample container and system dead volumes).
- Click RUN, the iFlash System performs all the functions automatically and calculates the results.

CALIBRATION

- Traceability: This assay has been standardized against WHO International Standard Alphafoetoprotein, Human, 100,000 IU NIBSC code: AFP.
- Every iFlash-AFP reagent kit has a QR code label containing the specific information for calibration of the particular reagent lot.
- To perform an iFlash-AFP calibration, test CAL1, CAL2, and CAL3 in duplicate, and the predefined master curve is adapted to the analyzer.
- Once an iFlash-AFP calibration is accepted and stored, all subsequent samples can be tested without further calibration unless:
  - After 56 days when using the same reagent lot.
  - A reagent kit with a new lot number is used.
  - Controls are out of range.
  - Required by pertinent regulations.

MEASURING RANGE

0.5-2000 ng/mL.

Values below the lower limit of measuring range are reported as< 0.5 ng/mL. Values above the upper limit of measuring range are reported as> 2000 ng/mL.

DILUTION

Samples with AFP concentrations above the measuring range can be diluted with sample diluent. The maximum dilution ratio is 1:50 (either automatically by the analyzer or manually). After manual dilution, multiply the result by the dilution factor.

After dilution by the analyzer, the software automatically takes the dilution into account when calculating the sample concentration.

QUALITY CONTROL

For quality control, YHLO Tumor Marker Multi Control, EVER-BLUE Tumor Marker Multi Control are recommended. In addition, other commercially available quality control materials with at least two levels of analyte that have been verified by the laboratory can be used.

Controls for different levels should be run individually at least once every 24 hours when the test is in use, once per reagent kit and after every calibration or in accordance with local regulations, guidelines or accreditation requirements and the user's laboratory quality control requirements. Follow the quality control material's instruction for handling and storage. Each laboratory should establish its own target value and acceptable ranges to assure proper performance. Quality control results that fall outside acceptable ranges may indicate invalid test results, the following actions can be taken:

- Verify that the materials are not expired.
- Verify that required maintenance was performed.
- Verify that the assay was performed according to the instruction for use.
- Rerun the assay with fresh quality control samples.

If necessary, contact your local technical support provider or distributor for assistance.

RESULT

Calculation

The iFlash system utilizes a 4 Parameter Logistic Curve fit data reduction method to generate a calibration curve and automatically calculates the analyte concentration of each sample.

The results are given in ng/mL.

Expected Values

A study of iFlash-AFP assay on samples from 280 apparently healthy persons of various age groups yielded the following result:

< 7.00 ng/mL (95th percentile)

It is recommended that each laboratory establish its own expected reference range for the specific population.

LIMITATIONS

- The iFlash-AFP assay is limited to the determination of AFP in human serum or plasma (lithium heparin, sodium heparin, K_2-EDTA). It has not been validated for use on plasma with other types of anticoagulants.
- If the results are inconsistent with clinical evidence, additional testing is suggested to confirm the result.
- For diagnostic purposes, the results should be interpreted in light of the total clinical presentation of the patient, including symptoms and clinical history results.
- Samples containing an apparent AFP level as high as 1,000,000 ng/mL did not exhibit a hook effect in the iFlash-AFP assay.
- The assay is unaffected (difference less than 10%) by icterus (bilirubin≤ 40 mg/dL), hemolysis (hemoglobin≤ 1000 mg/dL), lipemia (triglyceride≤ 1500 mg/dL) and serum total protein (≤ 10 g/dL).
- No interference was observed from rheumatoid factors up to a concentration of 2,000 IU/mL.
- No interference was observed from HAMA up to a concentration of 600 ng/mL.
- No interference was observed from ANA up to a concentration of 500 AU/mL.

PERFORMANCE CHARACTERISTICS

Below are the representative performance data, and the results obtained in individual laboratories may differ.

Precision

Precision was determined using iFlash-AFP, clinical samples and controls according to EP05-A3 of CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): test for 5 days in 3 sites, 2 runs per day, 3 replicates per run.The results of the study are shown below:

Sample	Mean (ng/mL)	Repeatability		Reproducibility	
		SD (ng/mL)	%CV	SD (ng/mL)	%CV
1	7.02	0.212	3.02%	0.363	5.17%
2	499.95	7.310	1.46%	14.065	2.81%
3	1598.44	31.027	1.94%	55.127	3.45%
QC 1	7.83	0.250	3.24%	0.540	6.86%
QC 2	132.68	3.780	2.85%	10.080	7.60%

Analytical Sensitivity

The limit of blank, limit of detection and limit of quantitation were determined in accordance with the CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP17-A2 requirements.

Limit of Blank = 0.3 ng/mL

Limit of Detection = 0.5 ng/mL

Limit of Quantitation = 1.5 ng/mL

Linearity Range

0.5-2000 ng/mL

The linearity was determined in accordance with the CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP6-A requirements.

Analytical Specificity

The following cancer drugs and substances were tested, no interference with the assay were found.

Drug/Substance	Concentration
Adriamycin	75 μg/mL
Cyclophosphamide	1000 μg/mL
Cisplatin	250 μg/mL
5-Fluorouracil	500 μg/mL
Methotrexate	1500 μg/mL
Carboplatin	1000 μg/mL
Paclitaxel	5.5 μg/mL
Etoposide	400 μg/mL
Cytosine arabinoside	30 μg/mL
Tamoxifen	50 μg/mL
Vinblastine sulfate	500 μg/mL
Mitomycin-C	100 μg/mL
CEA	200 ng/mL
HCG	1000 IU/mL

Clinical Performance

A comparison of the iFlash-AFP assay (y) with a commercially available AFP assay (x) using clinical samples was performed, and the curve is fitted with linear regression (Passing-Bablok regression).

y = 0.997x+0.547

T = 0.998

Sample concentration: 1.07-1915 ng/mL

Number of samples measured: 105

Summary of Safety and Performance

Summary of safety and performance is available at https://ec.europa.eu/tools/eudamed

REFERENCES

1. Wang X, Wang Q. Alpha-Fetoprotein and Hepatocellular Carcinoma Immunity. Can J Gastroenterol Hepatol. 2018;2018:9049252. Published 2018 Apr 1.
2. Lembeck AL, Puchas P, et al. MicroRNAs as Appropriate Discriminators in Non-Specific Alpha-Fetoprotein (AFP) Elevation in Testicular Germ Cell Tumor Patients. Noncoding RNA. 2020;6(1):2. Published 2020 Jan 1.
3. Sugiyama H, Takeshita H, et al. Lens Culinaris Agglutinin-reactive Fraction of Alpha-fetoprotein as a Tumor Marker in a Patient With Nonseminomatous Germ Cell Tumor With Normal Alpha-fetoprotein Level. Clin Genitourin Cancer. 2020;18(3):e309-11.
4. Rajpert-De Meyts E, Nielsen JE, et al. Diagnostic markers for germ cell neoplasms: from placental-like alkaline phosphatase to micro-RNAs. Folia Histochem Cytobiol. 2015;53(3):177-88.
5. Wang T, Zhang KH. New Blood Biomarkers for the Diagnosis of AFP-Negative Hepatocellular Carcinoma. Front Oncol. 2020;10:1316. Published 2020 Aug 14.
6. Zheng Y, Zhu M, et al. Effects of alpha-fetoprotein on the occurrence and progression of hepatocellular carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol. 2020;146(10):2439-46.

SHENZHEN YHLO BIOTECH CO., LTD.
Building 1, YHLO Biopark, Baolong 2nd Road, Baolong Subdistrict, Longgang District, Shenzhen, Guangdong, 518116, China
TEL: +86-0755-26473359

EC REP Shanghai International Holding Corp. GmbH (Europe)
Eiffestrasse 80, 20537 Hamburg, Germany

ANNEX A:

EXPLANATION OF ABBREVIATION

Abbreviation	Explanation
REF	Catalogue number
CAL	Calibrator
R	Reagent
Σ	Contains sufficient for <n> tests
SYSTEM	Analyzers/Instruments on which reagents can be used
	Manufacturer
EC REP	Authorized representative in the European Community
	Importer
CE 2797	CE Marking of Conformity with notified body ID number
	Caution
	Consult instructions for use
IVD	*In vitro* diagnostic medical device
LOT	Batch code
CN	Country of manufacture, date of manufacture
UDI	Unique device identifier
	Use-by date
2℃ 8℃	Temperature limit (2-8°C)
	Biological risks
GHS07	Pictograms for caution
	This way up

ANNEX B:

WARNINGS AND PRECAUTIONS (Proclin 300)

- Hazardous Component: 0.1% ProClin 300
  (reaction mass of: 5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one [EC no. 247-500-7] and 2-methyl-2H-isothiazol-3-one [EC no. 220-239-6] (3:1))
- Signal word: Warning
- Hazard Statements:
  H317: May cause an allergic skin reaction.
  H412: Harmful to aquatic life with long lasting effects.
- Precautionary Statements:
  P261: Avoid breathing dust/fume/gas/mist/vapour/spray.
  P273: Avoid release to the environment.
  P280: Wear protective gloves.
  P333+P313: If skin irritation or rash occurs: get medical advice/attention.
  P321: Seek immediate care from a doctor.
  P501: Dispose of contents/container in accordance with local/regional/national/international regulations.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

REF	C86004-S	C86004	C86004-L
Σ	1×50 Tests/kit	2×50 Tests/kit	2×150 Tests/kit

CE 2797

SYSTEM iFlash 3000-C; iFlash 1800-A; iFlash 1200-A; iFlash 9000-A

IVD *In vitro* diagnostic medical device

NAME

iFlash-CEA

BASIC UDI-DI

GMN:692591270023GV

INTENDED USE

The iFlash-CEA assay is a paramagnetic particle chemiluminescent immunoassay (CLIA) for quantitative determination of carcinoembryonic antigen (CEA) in human serum and plasma collected from individuals suspected of cancer using the automated Chemiluminescence Immunoassay Analyzer. The iFlash-CEA assay is to be used by laboratory professionals as an aid in the assessment of cancer patients together with other clinical methods.

SUMMARY AND EXPLANATION

Carcinoembryonic antigen (CEA) is a β-glycoprotein with a molecular weight of 180-200 kDa, it was first identified from extracts of human adencarcinoma of the colon by Gold and Freedman.[1-2] CEA is comprises 29 genes of which 18 are expressed: 7 belonging to CEA sbugroup and 11 to the pregancy specific glocoprotein subgroup.[3] CEA is predominant expression on the cell surface is increased in a variety of carcinomas, particularly of the gastrointestinal tract, as well as in fetal gastrointestinal tissues and in certain inflammatory states, such as inflammatory bowel disease.[4-5]

CEA, which exhibits extensive heterogeneity in its physicochemical and immunologic properties.[1,6] It has been used as a serum marker for monitoring disease status in patients who have various CEA- secreting tumors (gastrointestinal, lung, medullary, thyroid, uterine, ovarian, and bladder carcinomas). [7]

CEA is already clinically used to monitor CRC patients, and it is a very promising targeting biomarker for multiple biotechnological applications, high CEA levels are specifically associated with Colorectal Cancer(CRC) progression, it is a recommended prognostic maker for CRC.[8] Indeed, serum CEA levels are not only increased in colorectal cancer but also increased in other types of cancers and noncancer diseases. Moreover, patients with lung fibrosis, pancreatic cancer, uremia, chronic obstructive pulmonary disease, colon cancer, Alzheimer's disease, rectum cancer, and lung cancer had highest media levels of serum CEA in a descending order.[9]

ASSAY PRINCIPLE

The iFlash-CEA assay is a sandwich immunoassay using direct chemiluminometric technique.

- Incubation: CEA in the sample reacts with anti-CEA antibody-coated paramagnetic microparticles and acridinium-ester-labeled anti-CEA antibody conjugate to form a sandwich complex
- Washing: Under the magnetic field, magnetic particles are adsorbed to the wall of the reaction tube, and the unbound materials are washed away by the wash buffer.
- Signal triggering and measuring: The pre-trigger and trigger solutions are added to the reaction mixture. The resulting chemiluminescent reaction is measured as relative light units (RLUs).
- A direct relationship exists between the amount of CEA in the sample and the RLUs detected by the iFlash optical system.
- Results are determined from a calibration curve, which is generated by 3-point calibration and a master curve provided via the reagent QR code.

REAGENTS

Component	Specification 1×50 Tests/kit	2×50 Tests/kit	2×150 Tests/kit	Content
R1	1 pack, 3.5 mL/pack	2 packs, 3.5 mL/pack	2 packs, 8.5 mL/pack	Anti-CEA-antibody -coated paramagnetic micro-particles (mouse, 0.15 mg/mL). 0.05% ProClin 300 as preservative.
R2	1 pack, 4.0 mL/pack	2 packs, 4.0 mL/pack	2 packs, 7.8 mL/pack	Acridinium-ester-labeled anti-CEA antibody conjugate (mouse, 0.08 μg/mL). 0.05% ProClin 300 as preservative.
CAL1	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	Calibrator 1, TRIS buffer with protein stabilizer (BSA), 0.05% ProClin 300 as preservative.
CAL2	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	Calibrator 2, CEA protein (mammal) in TRIS buffer with protein stabilizer (BSA), 0.05% ProClin 300 as preservative.
CAL3	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	Calibrator 3, CEA protein (mammal) in TRIS buffer with protein stabilizer (BSA), 0.05% ProClin 300 as preservative.

MATERIALS REQUIRED BUT NOT PROVIDED

REF C89999/C89959/C89949, Pre-Trigger Solution (1x): hydrogen peroxide solution.

REF C89998/C89958/C89948,Trigger Solution (1x): sodium hydroxide solution.

REF C89997, Wash Buffer (1x): phosphate buffered saline solution.

REF C80001, Wash Buffer (10x): phosphate buffered saline solution.

REF C6100, Reaction Vessel.

REF C89920, Sample Diluent.

REF ZCC058, Tumor Marker Multi Control.

REF CC816, Tumor Marker Multi Control.

INSTRUMENT

1×50 Tests/kit and 2×50 Tests/kit reagents apply to Chemiluminescence Immunoassay Analyzer: iFlash 3000-C, iFlash 1200-A, iFlash 1800-A and iFlash 9000 CLIA Analyzer: iFlash 9000-A.

2×150 Tests/kit reagents apply to iFlash 9000 CLIA Analyzer: iFlash 9000-A.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- No known test method can offer the complete assurance that products derived from biological sources (human/animal/microbial) will not transmit infection. Therefore, all biological materials should be considered potentially infectious.
- Exercise the normal precautions required for handling all laboratory reagents.
- Disposal of all waste material should be in accordance with local guidelines.
- Wear gloves when handling specimens or reagents.
- Clean and disinfect all spills of specimens or reagents using a suitable disinfectant.
- Trigger solution contains sodium hydroxide (NaOH) and should be avoided contacting with eyes.
- All laboratory personnel using this product must be appropriately trained in automated immunoassay techniques and use appropriate laboratory and personal protective equipment when handling this kit, and use this product in accordance with the labelling. All laboratory personnel using the assay must also be trained in and be familiar with the interpretation of results of the product.
- For further information on warnings and precautions, see Annex B.
- Any serious incident that has occurred in relation to the device shall be reported to the manufacturer and the competent authority of the Member State in which the user and/or the patient is administrated.
- Safety data sheet refers to the Safety Data Sheet (SDS). Please contact the local sales representatives or marketing@szyhlo.com. The SDS will be provided through e-mail upon request.

REAGENT HANDLING

- The reagents should not be used after the stated expiration date.
- Avoid the formation of bubbles with all reagents.
- The reagents and calibrators in the pack are ready to use.
- Close the bottles of calibrator right after calibration and store at 2-8°C.
- Do not pool reagents within a reagent kit or between reagent kits.
- Prior to loading the iFlash-CEA reagent pack on the system for the first time, resuspend the microparticles by inverting the reagent pack slightly. Visually inspect the bottle to ensure microparticles are resuspended. If microparticles are still sticking to the bottle, continue to invert the bottle until the microparticles are completely resuspended. If the microparticles do not resuspend, do not use.
- For further information on reagent handling precautions during system operation, refer to the iFlash system operating instruction.

STORAGE AND STABILITY

Storage

- Store at 2-8°C in an upright position.
- The kit should be used immediately after taken out from 2-8°C storage.
- The reagent should be avoided from frozen.

Stability

- Unopened at 2-8°C: up to the stated expiration date.
- Opened at 2-8°C: 56 days.
- Store on-board: 56 days.

SPECIMEN COLLECTION AND PREPARATION

- Serum or plasma (lithium heparin, sodium heparin, and K_2-EDTA) are the recommended samples.
- Ensure that a complete clot formation in serum specimens has occurred prior to centrifugation. For patients undergoing heparin (anticoagulant) treatment, the time for clot formation in serum specimens should be prolonged.
- Centrifuge the specimens.
- Specimens can be preserved at room temperature (20-25°C) for 24 hours.
- Specimens can be preserved at 2-8°C for 10 days.
- Specimens can be preserved at -20°C for 90 days.
- Frozen specimens must be mixed thoroughly after thawing.
- The samples are suggested to be frozen for no more than 2 times.
- Transfer only the clarified specimen without the lipemic material if the centrifuged specimen has a lipid layer on top.
- Centrifuge the specimens prior to test if clotted fibrin and cellular material exist, or after freeze-thawing.
- Ensure that residual fibrin and cellular matter have been removed prior to analysis.
- Use with caution in handling patient specimens to prevent cross-contamination.
- Do not use heat-inactivated samples.
- Ensure that the patient samples, calibrators and controls are at ambient temperature (20-25°C) before measurement.
- Other types of sample collection tubes have not been examined by this method yet.
- The type of sample collection tube should be remained the same throughout the whole evaluation process of patient monitoring or serial sample evaluation.
- The testing performance of samples from human body fluid (except serum/plasma) or autopsy is not yet clarified. The instrument is not able to verify different sample types, so the operator should apply the appropriate sample types to the test.

ASSAY PROCEDURE

- Refer to the system operating instruction or the online help system for detailed information on preparing the system.
- Reagent information are automatically read in via the barcodes on the reagent bottles. If the barcode cannot be read, enter the sequence numbers manually.
- Load the iFlash-CEA reagent. The microparticles must be fully suspended before the reagent is loaded.
- Before testing, the instrument will automatically resuspend the microparticles to mix well.
- Carry out calibration, if necessary.
- Place the calibrators CAL1, CAL2 and CAL3 in the calibrator rack in the sample zone. Only keep calibrators open during calibration.
- Order calibration, and then order sample test through the iFlash software.
- Load samples (5 μL of sample is needed for each determination in addition to the sample container and system dead volumes).
- Click RUN, the iFlash System performs all the functions automatically and calculates the results.

CALIBRATION

- Traceability: This assay has been standardized against the 1st IRP WHO Reference Standard 73/601.
- Every iFlash-CEA reagent kit has a QR code label containing the specific information for calibration of the particular reagent lot.
- To perform an iFlash-CEA calibration, test CAL1, CAL2, and CAL3 in duplicate, and the predefined master curve is adapted to the analyzer.
- Once an iFlash-CEA calibration is accepted and stored, all subsequent samples can be tested without further calibration unless:
  - After 56 days when using the same reagent lot.
  - A reagent kit with a new lot number is used.
  - Controls are out of range.
  - Required by pertinent regulations.

MEASURING RANGE

0.6-1000 ng/mL

Values below the lower limit of measuring range are reported as <0.6 ng/mL. Values above the upper limit of measuring range are reported as >1000 ng/mL.

DILUTION

Samples with CEA concentrations above the measuring range can be diluted with sample diluent. The maximum dilution ratio is 1:50, either automatically by the analyzer or manually.

After manual dilution, multiply the result by the dilution factor.

After dilution by the analyzer, the software automatically takes the dilution into account when calculating the sample concentration.

QUALITY CONTROL

For quality control, YHLO Tumor Marker Multi Control, EVER-BLUE Tumor Marker Multi Control are recommended. In addition, other commercially available quality control materials with at least two levels of analyte that have been verified by the laboratory can be used.

Controls for different levels should be run individually at least once every 24 hours when the test is in use, once per reagent kit and after every calibration or in accordance with local regulations, guidelines or accreditation requirements and the user's laboratory quality control requirements. Follow the quality control material's instruction for handling and storage. Each laboratory should establish its own target value and acceptable ranges to assure proper performance. Quality control results that fall outside acceptable ranges may indicate invalid test results, the following actions can be taken:

- Verify that the materials are not expired.
- Verify that required maintenance was performed.
- Verify that the assay was performed according to the instruction for use.
- Rerun the assay with fresh quality control samples.

If necessary, contact your local technical support provider or distributor for assistance.

RESULT

Calculation

The iFlash system utilizes a 4 Parameter Logistic Curve fit data reduction method to generate a calibration curve and automatically calculates the analyte concentration of each sample.

The results are given in ng/mL.

Expected Values

A study of iFlash-CEA assay on samples from 498 apparently healthy persons of various age groups yielded the following result:

N	Non-smokers		Smokers	
	125	126	125	122
Age (year)	20-39	40-69	20-39	40-69
95th percentile (ng/mL)	4.2	5.17	5.62	6.65

It is recommended that each laboratory establish its own expected reference range for the specific population.

LIMITATIONS

- The iFlash-CEA assay is limited to the determination of CEA in human serum or plasma (lithium heparin, sodium heparin, K_2-EDTA). It has not been validated for use on plasma with other types of anticoagulants.
- If the results are inconsistent with clinical evidence, additional testing is suggested to confirm the result.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

- For diagnostic purposes, the results should be interpreted in light of the total clinical presentation of the patient, including symptoms and clinical history results.
- Samples containing an apparent CEA level as high as 50,000 ng/mL did not exhibit a hook effect in the iFlash-CEA assay.
- The assay is unaffected (difference less than 10%) by icterus (bilirubin≤40 mg/dL), hemolysis (hemoglobin≤1500 mg/dL), lipemia (triglyceride≤2000 mg/dL) and serum total protein (≤10 g/dL).
- No interference was observed from rheumatoid factors up to a concentration of 2,000 IU/mL.
- No interference was observed from HAMA up to a concentration of 600 ng/mL.
- No interference was observed from ANA up to a concentration of 500 AU/mL.

PERFORMANCE CHARACTERISTICS

Below are the representative performance data, and the results obtained in individual laboratories may differ.

Precision

Precision was determined using iFlash-CEA, clinical samples and controls according to EP05-A3 of CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): test for 5 days in 3 sites, 2 runs per day, 3 replicates per run.The results of the study are shown below:

Sample	Mean (ng/mL)	Repeatability SD (ng/mL)	Repeatability %CV	Reproducibility SD (ng/mL)	Reproducibility %CV
L	2.97	0.148	4.98%	0.231	7.78%
M	12.58	0.531	4.22%	0.912	7.25%
H	559.31	28.787	5.15%	45.012	8.05%
QC 1	2.96	0.132	4.46%	0.228	7.70%
QC 2	9.57	0.511	5.34%	0.832	8.70%

Analytical Sensitivity

The limit of blank, limit of detection and limit of quantitation were determined in accordance with the CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP17-A2 requirements.

Limit of Blank = 0.2 ng/mL

Limit of Detection = 0.6 ng/mL

Limit of Quantitation = 1 ng/mL

Linearity Range

0.6-1000 ng/mL

The linearity was determined in accordance with the CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP6-A requirements.

Analytical Specificity

The following cancer drugs and substances were tested, no interference with the assay were found.

Drug/Substance	Concentration
Adriamycin	75 μg/mL
Cyclophosphamide	1000 μg/mL
Cisplatin	250 μg/mL
5-Fluorouracil	500 μg/mL
Methotrexate	1500 μg/mL
Carboplatin	1000 μg/mL
Paclitaxel	5.5 μg/mL
Etoposide	400 μg/mL
Cytosine arabinoside	30 μg/mL
Tamoxifen	50 μg/mL
Vinblastine sulfate	500 μg/mL
Mitomycin-C	100 μg/mL
CA12-5	≤ 500 U/mL
CA15-3	≤ 500 U/mL
CA19-9	≤ 500 U/mL
HCG	≤ 1000 IU/mL

Clinical Performance

A comparison of the iFlash-CEA assay (y) with a commercially available CEA assay (x) using clinical samples was performed, and the curve is fitted with linear regression (Passing Bablok regression).

y = 0.953x - 0.999

T = 0.993

Sample concentration: 0.79-963.1 ng/mL

Number of samples measured: 122

SUMMARY OF SAFETY AND PERFORMANCE

Summary of safety and performance is available at https://ec.europa.eu/tools/eudamed

REFERENCES

1. Gold P., Freedman S.O. Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. The Journal of Experimental Medicine. 1964;121:439-62.
2. Thomson DM, Krupey J, et al. The radioimmunoassay of circulating carcinoembryonic antigen of the human digestive system. Proc Natl Acad Sci USA 1969;64:161-7.
3. Hammarström S. The carcinoembryonic antigen (CEA) family: structures, suggested functions and expression in normal and malignant tissues. Semin Cancer Biol. 1999 Apr;9(2):67-81.
4. Kowalsky, R.J., and S.W. Falen, Radiopharmaceuticals in nuclear pharmacy and nuclear medicine. 2004, American Pharmacists Association: Washington, D.C. p. 733-52.
5. Wahl R.L., Philpott G., et al. Monoclonal antibody radioimmunodetection of human-derived colon cancer. Invest Radiol. 1983;18(1):58-62.
6. Primus F.J., Freeman J.W., et al. Immunological heterogeneity of carcinoembryonic antigen: purification from meconium of an antigen related to carcinoembryonic antigen. Cancer Res. 1983;43(2):679-85.
7. Package Insert. CEA-Scan (Arcitumomab) for the preparation of Tc 99m Arcitumomab. 1999, Immunomedics, Inc. p. 1-15.
8. Campos-da-Paz M, Dórea JG, et al. Carcinoembryonic Antigen (CEA) and Hepatic Metastasis in Colorectal Cancer: Update on Biomarker for Clinical and Biotechnological Approaches. Recent Pat Biotechnol. 2018;12(4):269-79.
9. Hao C, Zhang G, et al. Serum CEA levels in 49 different types of cancer and noncancer diseases. Prog Mol Biol Transl Sci. 2019;162:213-27.

CEA iFlash
Chemiluminescence Immunoassay Analyzer

SHENZHEN YHLO BIOTECH CO., LTD.
Building 1, YHLO Biopark, Baolong 2nd Road, Baolong Subdistrict, Longgang District, Shenzhen, Guangdong, 518116, China
TEL: +86-0755-26473359

EC REP Shanghai International Holding Corp. GmbH (Europe)
Eiffestrasse 80, 20537 Hamburg, Germany

ANNEX A:

EXPLANATION OF ABBREVIATION

Abbreviation	Explanation
REF	Catalogue number
CAL	Calibrator
R	Reagent
Σ	Contains sufficient for <n> tests
SYSTEM	Analyzers/Instruments on which reagents can be used
	Manufacturer
EC REP	Authorized representative in the European Community
	Importer
CE 2797	CE Marking of Conformity with notified body ID number
	Caution
	Consult instructions for use
IVD	*In vitro* diagnostic medical device
LOT	Batch code
CN	Country of manufacture, date of manufacture
UDI	Unique device identifier
	Use-by date
2°C 8°C	Temperature limit (2-8°C)
GHS07	Pictograms for caution
	This way up

ANNEX B:

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Hazardous Component: 0.05% Proclin 300
  (reaction mass of: 5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one [EC no. 247-500-7] and 2-methyl-2H-isothiazol-3-one [EC no. 220-239-6] (3:1))
- Signal word: Warning
- Hazard Statements:
  H317: May cause an allergic skin reaction.
- Precautionary Statements:
  P261: Avoid breathing dust/fume/gas/mist/vapour/ spray.
  P280: Wear protective gloves.
  P362+P364: Take off contaminated clothing and wash it before reuse.
  P333+P313: If skin irritation or rash occurs: get medical advice/attention.
  P321: Seek immediate care from a doctor.
  P501: Dispose of contents/container in accordance with local/regional/national/international regulations.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

REF	C86005-S	C86005	C86005-L
Σ	1×50 Tests/kit	2×50 Tests/kit	2×150 Tests/kit

CE 2797

SYSTEM iFlash 3000-C; iFlash 1800-A; iFlash 1200-A; iFlash 9000-A

IVD *In vitro* diagnostic medical device

NAME

iFlash-CA 125

BASIC UDI-DI

GMN:692591270024GX

INTENDED USE

The iFlash-CA 125 assay is a paramagnetic particle chemiluminescent immunoassay (CLIA) for quantitative determination of Cancer Antigen 125 (CA 125)in human serum and plasma collected from individuals suspected or confirmed of ovarian cancer using the automated Chemiluminescence Immunoassay Analyzer. The iFlash-CA 125 assay is to be used by laboratory professionals as an aid in monitoring treatment for patients with ovarian cancer together with other clinical methods.

SUMMARY AND EXPLANATION

Cancer antigen 125 (CA 125) is a repetitive epitope of muc-16, which plays key role in enhancing the proliferation of cancer cells and inhibiting anticancer immune responses. Biochemically, the CA 125 is O-linked type glycoprotein and its molecular weight is estimated to be 2.5 to 5 miloDaltons.[1] Increased levels of CA 125 have been observed in 90 percent of patients with advanced level of ovarian cancer and in 50 percent of cases with early stage of disease.[2,3] Because CA 125 is easily measured, simple to evaluate, and reflective of tumor growth, it is considered a particularly efficient method to evaluate treatment efficacy and detect disease recurrence.[4-7] Reductions in CA 125 levels before and after primary treatment could predict the prognoses of ovarian cancer patients.[8-10]

Elevations of CA 125 assay values may be found in approximately 1-2% of healthy individuals[11] and in 5% of individuals with nonmalignant conditions such as in women in the follicular phase of the menstrual cycle[12] and in individuals with benign liver diseases such as cirrhosis and hepatitis.[13,14] Increased CA 125 values have also been reported in 28% of subjects with non-ovarian malignancies.[15-17] Due to its limited specificity and sensitivity, CA 125 alone is not useful as a screening assay for ovarian cancer detection in asymptomatic population.

ASSAY PRINCIPLE

The CA 125 assay is a sandwich immunoassay using direct chemiluminometric technique.

- Incubation: CA 125 in the sample reacts with anti-CA 125 antibody-coated paramagnetic microparticles and acridinium-ester-labeled anti-CA 125 antibody conjugate to form a sandwich complex.
- Washing: Under the magnetic field, magnetic particles are adsorbed to the wall of the reaction tube, and the unbound materials are washed away by the wash buffer.
- Signal triggering and measuring: The pre-trigger and trigger solutions are added to the reaction mixture. The resulting chemiluminescent reaction is measured as relative light units (RLUs).
- A direct relationship exists between the amount of CA 125 in the sample and the RLUs detected by the iFlash optical system.
- Results are determined from a calibration curve, which is generated by 3-point calibration and a master curve provided via the reagent QR code.

REAGENTS

Component	Specification 1×50 Tests/kit	2×50 Tests/kit	2×150 Tests/kit	Content
R1	1 pack, 3.5 mL/pack	2 packs, 3.5 mL/pack	2 packs, 8.5 mL/pack	Anti-CA 125 antibody-coated paramagnetic micro-particles (mouse, 0.1 mg/mL), 0.05% ProClin 300 as preservative.
R2	1 pack, 4.0 mL/pack	2 packs, 4.0 mL/pack	2 packs, 7.8 mL/pack	Acridinium-ester-labeled anti-CA 125 antibody conjugate (mouse, 0.2 μg/mL), 0.05% ProClin 300 as preservative.
CAL1	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	Calibrator 1, TRIS buffer with protein stabilizer (BSA), 0.05% ProClin 300 as preservative.
CAL2	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	Calibrator 2, CA 125 protein (human) in TRIS buffer with protein stabilizer (BSA), 0.05% ProClin 300 as preservative.
CAL3	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	Calibrator 3, CA 125 protein (human) in TRIS buffer with protein stabilizer (BSA), 0.05% ProClin 300 as preservative.

MATERIALS REQUIRED BUT NOT PROVIDED

REF C89999/C89959/C89949, Pre-Trigger Solution (1x): hydrogen peroxide solution.

REF C89998/C89958/C89948, Trigger Solution (1x): sodium hydroxide solution.

REF C89997, Wash Buffer (1x): phosphate buffered saline solution.

REF C80001, Wash Buffer (10x): phosphate buffered saline solution.

REF C6100, Reaction Vessel.

REF C89920, Sample Diluent.

REF ZCC058, Tumor Marker Multi Control.

REF CC816, Tumor Marker Multi Control.

INSTRUMENT

1×50 Tests/kit and 2×50 Tests/kit reagents apply to Chemiluminescence Immunoassay Analyzer: iFlash 3000-C, iFlash 1200-A, iFlash 1800-A and iFlash 9000 CLIA Analyzer: iFlash 9000-A.

2×150 Tests/kit reagents apply to iFlash 9000 CLIA Analyzer: iFlash 9000-A.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- No known test method can offer the complete assurance that products derived from biological sources (human/animal/microbial) will not transmit infection. Therefore, all biological materials should be considered potentially infectious.
- Exercise the normal precautions required for handling all laboratory reagents.
- Disposal of all waste material should be in accordance with local guidelines.
- Wear gloves when handling specimens or reagents.
- Clean and disinfect all spills of specimens or reagents using a suitable disinfectant.
- Trigger solution contains sodium hydroxide (NaOH) and should be avoided contacting with eyes.
- All laboratory personnel using this product must be appropriately trained in automated immunoassay techniques and use appropriate laboratory and personal protective equipment when handling this kit, and use this product in accordance with the labelling. All laboratory personnel using the assay must also be trained in and be familiar with the interpretation of results of the product.
- For further information on warnings and precautions, see Annex B.
- Any serious incident that has occurred in relation to the device shall be reported to the manufacturer and the competent authority of the Member State in which the user and/or the patient is administrated.
- Safety data sheet refers to the Safety Data Sheet (SDS). Please contact the local sales representatives or marketing@szyhlo.com. The SDS will be provided through e-mail upon request.

REAGENT HANDLING

- The reagents should not be used after the stated expiration date.
- Avoid the formation of bubbles with all reagents.
- The reagents and calibrators in the pack are ready for use.
- Close the bottles of calibrator right after calibration and store at 2-8°C.
- Do not pool reagents within a reagent kit or between reagent kits.
- Prior to loading the iFlash-CA 125 reagent pack on the system for the first time, resuspend the microparticles by inverting the reagent pack slightly. Visually inspect the bottle to ensure microparticles are resuspended. If microparticles are still sticking to the bottle, continue to invert the bottle until the microparticles are completely resuspended. If the microparticles do not resuspend, do not use.
- For further information on reagent handling precautions during system operation, refer to the iFlash system operating instruction.

STORAGE AND STABILITY

Storage

- Store at 2-8°C in an upright position.
- The kit should be used immediately after taken out from 2-8°C storage.
- The reagent should be avoided from frozen.

Stability

- Unopened at 2-8°C: up to the stated expiration date.
- Opened at 2-8°C: 56 days.
- Store on-board: 56 days.

SPECIMEN COLLECTION AND PREPARATION

- Serum or plasma (lithium heparin, sodium heparin, and K_2-EDTA) are the recommended samples.
- Ensure that a complete clot formation in serum specimens has occurred prior to centrifugation. For patients undergoing heparin (anticoagulant) treatment, the time for clot formation in serum specimens should be prolonged.
- Centrifuge the specimens.
- Specimens can be preserved at room temperature (20-25°C) for 24 hours.
- Specimens can be preserved at 2-8°C for 5 days.
- Specimens can be preserved at -20°C for 90 days.
- Frozen specimens must be mixed thoroughly after thawing.
- The samples are suggested to be frozen for no more than 1 time.
- Transfer only the clarified specimen without the lipemic material if the centrifuged specimen has a lipid layer on top
- Centrifuge the specimens prior to test if clotted fibrin and cellular material exist, or after freeze-thawing.
- Ensure that residual fibrin and cellular matter have been removed prior to analysis.
- Use with caution in handling patient specimens to prevent cross-contamination.
- Do not use heat-inactivated samples.
- Ensure that the patient samples, calibrators and controls are at ambient temperature (20-25°C) before measurement.
- Other types of sample collection tubes have not been examined by this method yet.
- The type of sample collection tube should be remained the same throughout the whole evaluation process of patient monitoring or serial sample evaluation.
- The testing performance of samples from human body fluid (except serum/plasma) or autopsy is not yet clarified. The instrument is not able to verify different sample types, so the operator should apply the appropriate sample types to the test.

ASSAY PROCEDURE

- Refer to the system operating instruction or the online help system for detailed information on preparing the system.
- Reagent information are automatically read in via the barcodes on the reagent bottles. If the barcode cannot be read, enter the sequence number manually.
- Load the iFlash-CA 125 reagent. The microparticles must be fully suspended before the reagent is loaded.
- Before testing, the instrument will automatically resuspend the microparticles to mix well.
- Carry out calibration, if necessary.
- Place the calibrators CAL1, CAL2 and CAL3 in the calibrator rack in the sample zone. Only keep calibrators open during calibration.
- Order calibration, and then order sample test through the iFlash software.
- Load samples (5 μL of sample is needed for each determination in addition to the sample container and system dead volumes).
- Click RUN, the iFlash System performs all the functions automatically and calculates the results.

CALIBRATION

- Traceability: this method has been standardized by the YHLO internal standard for CA 125.
- Every iFlash-CA 125 reagent kit has a QR code label containing the specific information for calibration of the particular reagent lot.
- To perform an iFlash-CA 125 calibration, test CAL1, CAL2, and CAL3 in duplicate, and the predefined master curve is adapted to the analyzer.
- Once an iFlash-CA 125 calibration is accepted and stored, all subsequent samples can be tested without further calibration unless:
  - After 56 days when using the same reagent lot.
  - A reagent kit with a new lot number is used.
  - Controls are out of range.
  - Required by pertinent regulations.

MEASURING RANGE

1.2-5000 U/mL

Values below the lower limit of measuring range are reported as <1.2 U/mL. Values above the upper limit of measuring range are reported as >5000 U/mL.

DILUTION

Samples with CA 125 concentrations above the measuring range can be diluted with sample diluent. The maximum dilution ratio is 1:5 (either automatically by the analyzer or manually).

After manual dilution, multiply the result by the dilution factor.

After dilution by the analyzer, the software automatically takes the dilution into account when calculating the sample concentration.

QUALITY CONTROL

For quality control, YHLO Tumor Marker Multi Control, EVER-BLUE Tumor Marker Multi Control are recommended. In addition, other commercially available quality control materials with at least two levels of analyte that have been verified by the laboratory can be used.

Controls for different levels should be run individually at least once every 24 hours when the test is in use, once per reagent kit and after every calibration or in accordance with local regulations, guidelines or accreditation requirements and the user's laboratory quality control requirements. Follow the quality control material's instruction for handling and storage. Each laboratory should establish its own target value and acceptable ranges to assure proper performance. Quality control results that fall outside acceptable ranges may indicate invalid test results, the following actions can be taken:

- Verify that the materials are not expired.
- Verify that required maintenance was performed.
- Verify that the assay was performed according to the instruction for use.
- Rerun the assay with fresh quality control samples.

If necessary, contact your local technical support provider or distributor for assistance.

RESULT

Calculation

The iFlash system utilizes a 4 Parameter Logistic Curve fit data reduction method to generate a calibration curve and automatically calculates the analyte concentration of each sample.

The results are given in U/mL.

Expected Values

A study of iFlash-CA 125 assay on samples from 220 apparently healthy persons of various age groups yielded the following result:

< 35 U/mL (95th percentile)

It is recommended that each laboratory establish its own expected reference range for the specific population.

LIMITATIONS

- The iFlash-CA 125 assay is limited to the determination of CA 125 in human serum or plasma (lithium heparin, sodium heparin, K_2-EDTA). It has not

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

been validated for use on plasma with other types of anticoagulants.

- If the results are inconsistent with clinical evidence, additional testing is suggested to confirm the result.
- For diagnostic purposes, the results should be interpreted in light of the total clinical presentation of the patient, including symptoms and clinical history results.
- Samples containing an apparent CA 125 level as high as 80,000 U/mL did not exhibit a hook effect in the iFlash-CA 125 assay.
- The assay is unaffected (difference less than 10%) by icterus (bilirubin≤40 mg/dL), hemolysis (hemoglobin≤2,000 mg/dL), lipemia (triglyceride≤2,000 mg/dL) and serum total protein (≤12 g/dL).
- No interference was observed from rheumatoid factors up to a concentration of 2,000 IU/mL.
- No interference was observed from HAMA up to a concentration of 600 ng/mL.
- No interference was observed from ANA up to a concentration of 500 AU/mL.

PERFORMANCE CHARACTERISTICS

Below are the representative performance data, and the results obtained in individual laboratories may differ.

Precision

Precision was determined using iFlash-CA 125, clinical samples and controls according to EP05-A3 of CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): test for 5 days in 3 sites, 2 runs per day, 3 replicates per run.The results of the study are shown below:

Sample	Mean (U/mL)	Repeatability		Reproducibility	
		SD (U/mL)	%CV	SD (U/mL)	%CV
1	36.01	0.78	2.16%	1.73	4.79%
2	470.25	10.78	2.29%	21.09	4.48%
3	2279.71	41.93	1.84%	81.50	3.57%
QC 1	42.02	1.03	2.45%	2.22	5.29%
QC 2	125.06	2.32	1.86%	4.84	3.87%

Analytical Sensitivity

The limit of blank, limit of detection and limit of quantitation were determined in accordance with the CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP17-A2 requirements.

Limit of Blank = 0.6 U/mL

Limit of Detection = 1.2 U/mL

Limit of Quantitation = 2 U/mL

Linearity Range

1.2-5000 U/mL

The linearity was determined in accordance with the CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP6-A requirements.

Analytical Specificity

The following cancer drugs and substances were tested, no inteference with the assay were found.

Drug/Substance	Concentration
Adriamycin	75 μg/mL
Cyclophosphamide	1000 μg/mL
Cisplatin	250 μg/mL
5-Fluorouracil	500 μg/mL
Methotrexate	1500 μg/mL
Carboplatin	1000 μg/mL
Paclitaxel	5.5 μg/mL
Etoposide	400 μg/mL
Cytosine arabinoside	30 μg/mL
Tamoxifen	50 μg/mL
Vinblastine sulfate	500 μg/mL
Mitomycin-C	100 μg/mL
CEA	200 ng/mL
CA15-3	500 U/mL
CA19-9	500 U/mL
HCG	1000 IU/mL

Clinical Performance

A comparison of the iFlash-CA 125 assay (y) with a commercially available CA 125 assay (x) using clinical samples was performed, and the curve is fitted with linear regression (Passing-Bablok regression).

y = 0.963x+0.515

T = 0.999

Sample concentration: 1.24-4965 U/mL

Number of samples measured: 111

SUMMARY OF SAFETY AND PERFORMANCE

Summary of safety and performance is available at https://ec.europa.eu/tools/eudamed

REFERENCES

1. Jafari M, Hasanzadeh M, et al. Ultrasensitive bioassay of epitope of Mucin-16 protein (CA 125) in human plasma samples using a novel immunoassay based on silver conductive nano-ink: A new platform in early stage diagnosis of ovarian cancer and efficient management. Int J Biol Macromol. 2019;126:1255-65.
2. Jacobs I, Bast RC Jr. The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature. Hum Reprod. 1989;4(1):1-12.
3. Woolas RP, Xu FJ, et al. Elevation of multiple serum markers in patients with stage I ovarian cancer. J Natl Cancer Inst. 1993;85(21):1748-51.
4. 8.Boland JL, Zhou Q, et al. Utility of serum CA-125 monitoring in patients with ovarian cancer undergoing immune checkpoint inhibitor therapy. Gynecol Oncol. 2020;158(2):303-8.
5. Matsuhashi T, Takeshita T, et al. Serum CA 125 Level after Neoadjuvant Chemotherapy is Predictive of Prognosis and Debulking Surgery Outcomes in Advanced Epithelial Ovarian Cancer. J Nippon Med Sch. 2017;84(4):170-6.
6. Haque R, Skates SJ, et al. Feasibility, patient compliance and acceptability of ovarian cancer surveillance using two serum biomarkers and Risk of Ovarian Cancer Algorithm compared to standard ultrasound and CA 125 among women with BRCA mutations. Gynecol Oncol. 2020;157(2):521-8.
7. Piatek S, Panek G, et al. Rising serum CA-125 levels within the normal range is strongly associated recurrence risk and survival of ovarian cancer. J Ovarian Res. 2020;13(1):102.
8. Merlo S, Besic N, et al. Preoperative serum CA-125 level as a predictor for the extent of cytoreduction in patients with advanced stage epithelial ovarian cancer. Radiol Oncol. 2021.
9. Nakamura K, Kitahara Y, et al. Nadir CA-125 serum levels during neoadjuvant chemotherapy and no residual tumor at interval debulking surgery predict prognosis in advanced stage ovarian cancer. World J Surg Oncol. 2020;18(1):200.
10. Lin YH, Wu CH, et al. Prognostic significance of elevated pretreatment serum levels of CEA and CA-125 in epithelial ovarian cancer. Cancer Biomark. 2020;28(3):285-92.
11. Bast RC Jr, Klug TL, et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. N Engl J Med. 1983;309:883.
12. Masahashi T, Matsuzawa K, et al. Serum CA 125 levels in patients with endometriosis: changes of CA 125 levels during menstruation. Obstet Gynecol. 1988;72:328.
13. Bergmann JF, Beaugrand M, et al. CA 125 (ovarian tumour-associated antigen) in ascitic liver diseases. Clin Chim Acta. 1986;155(2):163-5.
14. Bottoni P, Scatena R. The Role of CA 125 as Tumor Marker: Biochemical and Clinical Aspects. Adv Exp Med Biol. 2015;867:229-44.
15. Duk JM, Aalders JG, et al. CA 125: a useful marker in endometrial carcinoma. Am J Obstet Gynecol. 1986;155(5):1097-102.
16. Niloff JM, Knapp RC, et al. CA 125 antigen levels in obstetric and gynecologic patients. Obstet Gynecol. 1984;64:703.
17. Haga Y, Sakamoto K, et al. Clinical significance of serum CA 125 values in patients with cancers of the digestive system. Am J Med Sci. 1986;292:30.

SHENZHEN YHLO BIOTECH CO., LTD.
Building 1, YHLO Biopark, Baolong 2nd Road, Baolong Subdistrict, Longgang District, Shenzhen, Guangdong, 518116, China
TEL: +86-0755-26473359

EC REP Shanghai International Holding Corp. GmbH (Europe)
Eiffestrasse 80, 20537 Hamburg, Germany

ANNEX A:

EXPLANATION OF ABBREVIATION

Abbreviation	Explanation
REF	Catalogue number
CAL	Calibrator
R	Reagent
Σ	Contains sufficient for <n> tests
SYSTEM	Analyzers/Instruments on which reagents can be used
	Manufacturer
EC REP	Authorized representative in the European Community
	Importer
CE 2797	CE Marking of Conformity with notified body ID number
	Caution
	Consult instructions for use
IVD	*In vitro* diagnostic medical device
LOT	Batch code
CN	Country of manufacture, date of manufacture
UDI	Unique device identifier
	Use-by date
2°C 8°C	Temperature limit (2-8°C)
	Biological risks
GHS07	Pictograms for caution
	This way up

ANNEX B:

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Hazardous Component: 0.05% ProClin 300
  (reaction mass of: 5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one [EC no. 247-500-7] and 2-methyl-2H-isothiazol-3-one [EC no. 220-239-6] (3:1))
- Signal word: Warning
- Hazard Statements:
  H317: May cause an allergic skin reaction.
- Precautionary Statements:
  P261: Avoid breathing dust/fume/gas/mist/vapour/spray.
  P280: Wear protective gloves.
  P362+P364: Take off contaminated clothing and wash it before reuse.
  P333+P313: If skin irritation or rash occurs: get medical advice/attention.
  P321: Seek immediate care from a doctor.
  P501: Dispose of contents/container in accordance with local/regional/national/international regulations.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

REF	C86006-S	C86006	C86006-L
Σ	1×50 Tests/kit	2×50 Tests/kit	2×150 Tests/kit

CE 2797

SYSTEM iFlash 3000-C; iFlash 1800-A; iFlash 1200-A; iFlash 9000-A

IVD *In vitro* diagnostic medical device

NAME

iFlash-CA 15-3

BASIC UDI-DI

GMN:692591270025GZ

INTENDED USE

The iFlash-CA 15-3 assay is a paramagnetic particle chemiluminescent immunoassay (CLIA) for quantitative determination of Cancer Antigen 15-3 (CA 15-3) in human serum and plasma collected from individuals with confirmed breast cancer using the automated Chemiluminescence Immunoassay Analyzer. The iFlash-CA 15-3 assay is to be used by both healthcare professionals and trained personnel in laboratory as an aid in monitoring response to treatment in breast cancer patients and in the early detection of recurrence in previously treated stage II and III breast cancer patients together with other clinical methods.

SUMMARY AND EXPLANATION

Cancer Antigen 15-3 (CA 15-3) is termed MAM-6 and belongs to a subgroup of sialylated glycoproteins designated polymorphic epithelial mucin (PEM).[1] The extracellular domain of mucin 1 can be released by ADAM17 and MT-MMP1 proteases into the extracellular matrix and thus shed into serum.[2] Research studies have indicated that CA 15-3 assay values are frequently elevated in patients with breast cancer.[3] Elevations of CA 15-3 assay values have been reported in individuals with nonmalignant conditions such as cirrhosis, hepatitis, autoimmune disorders,[4] benign diseases of the ovary and breast,[5] and recurrence of breast cancer.[6]

The CA 15-3 assay may be of clinical value for monitoring the response of patients undergoing therapy because increasing and decreasing values correlated with disease progression and regression, respectively.[7] Due to its high sensitivity for metastatic breast cancer, determination of CA 15-3 assay values is particularly important in the diagnosis of relapses and in monitoring relapse therapy.[8]

ASSAY PRINCIPLE

The iFlash-CA 15-3 assay is a sandwich immunoassay using direct chemiluminometric technique.

- Incubation: CA 15-3 in the sample reacts with CA 15-3 antibody-coated paramagnetic microparticles and acridinium-ester-labeled CA 15-3 antibody conjugate to form a sandwich complex.
- Washing: Under the magnetic field, magnetic particles are adsorbed to the wall of the reaction vessel, and the unbound materials are washed away by the wash buffer.
- Signal triggering and measuring: The pre-trigger and trigger solutions are added to the reaction mixture. The resulting chemiluminescent reaction is measured as relative light units (RLUs).
- A direct relationship exists between the amount of CA 15-3 in the sample and the RLUs detected by the iFlash optical system.
- Results are determined from a calibration curve, which is generated by 3-point calibration and a master curve provided via the reagent QR code.

REAGENTS

Component	Specification 1×50 Tests/kit	2×50 Tests/kit	2×150 Tests/kit	Content
R1	1 pack, 3.5 mL/pack	2 packs, 3.5 mL/pack	2 packs, 9.1 mL/pack	Monoclonal CA 15-3 antibody-coated paramagnetic micro-particles (mouse, mg/mL); 0.12 mg/mL); 0.05% ProClin 300 as preservative. BSA as protein stabilizer.
R2	1 pack, 6.5 mL/pack	2 packs, 6.5 mL/pack	2 packs, 16.3 mL/pack	Acridinium-ester-labeled monoclonal CA 15-3 antibody (mouse, 0.40μg/mL); 0.05% ProClin 300 as preservative. BSA as protein stabilizer.
R3	1 pack, 4.0 mL/pack	2 packs, 4.0 mL/pack	2 packs, 9.5 mL/pack	Sample diluent; Phosphate buffer, surfactant, 0.05% ProClin 300 as preservative.
CAL1	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	Calibrator 1, TRIS buffer with protein stabilizer, 0.05% ProClin 300 as preservative.
CAL2	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	Calibrator 2, CA 15-3 (human plasma) in TRIS buffer with protein stabilizer (BSA), 0.05% ProClin 300 as preservative.
CAL3	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	Calibrator 3, CA 15-3 (human plasma) in TRIS buffer with protein stabilizer (BSA), 0.05% ProClin 300 as preservative.

MATERIALS REQUIRED BUT NOT PROVIDED

REF C89999/C89959/C89949, Pre-Trigger Solution (1x): hydrogen peroxide solution.

REF C89998/C89958/C89948, Trigger Solution (1x): sodium hydroxide solution.

REF C89997, Wash Buffer (1x): phosphate buffered saline solution.

REF C80001, Wash Buffer (10x): phosphate buffered saline solution.

REF C6100, Reaction Vessel.

REF ZCC058, Tumor Marker Multi Control.

REF CC816, Tumor Marker Multi Control.

INSTRUMENT

1×50 Tests/kit and 2×50 Tests/kit reagents apply to Chemiluminescence Immunoassay Analyzer: iFlash 3000-C, iFlash 1200-A, iFlash 1800-A and iFlash 9000 CLIA Analyzer: iFlash 9000-A.

2×150 Tests/kit reagents apply to iFlash 9000 CLIA Analyzer: iFlash 9000-A.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- No known test method can offer complete assurance that products derived from biological sources (human/animal/microbial) will not transmit infection. Therefore, all biological materials should be considered potentially infectious.
- Exercise the normal precautions required for handling all laboratory reagents.
- Disposal of all waste material should be in accordance with local guidelines.
- Wear gloves when handling specimens or reagents.
- Clean and disinfect all spills of specimens or reagents using a suitable disinfectant.
- Trigger solution contains sodium hydroxide (NaOH) and should be avoided contacting with eyes.
- All laboratory personnel using this product must be appropriately trained in automated immunoassay techniques and use appropriate laboratory and personal protective equipment when handling this kit, and use this product in accordance with the labeling. All laboratory personnel using the assay must also be trained in and be familiar with the interpretation of results of the product.
- For further information on warnings and precautions, see Annex B.
- Any serious incident that has occurred in relation to the device shall be reported to the manufacturer and the competent authority of the Member State in which the user and/or the patient is administrated.
- For material safety data, refer to the Safety Data Sheet (SDS). Please contact the local sales representatives or marketing@szyhlo.com. The SDS will be provided through e-mail upon request.

REAGENT HANDLING

- The reagents may not be used after the stated expiration date.
- Avoid the formation of bubbles with all reagents.
- The reagents in the pack and calibrators are ready to use.
- Close the bottles of calibrator right after calibration and store at 2-8°C.
- Do not pool reagents within a reagent kit or between reagent kits.
- Prior to loading the iFlash-CA 15-3 reagent pack on the system for the first time, resuspend the microparticles by inverting the reagent pack slightly. Visually inspect the bottle to ensure microparticles are resuspended. If microparticles are still sticking to the bottle, continue to invert the bottle until the microparticles are completely resuspended. If the microparticles do not resuspend, do not use.
- For further information on reagent handling precautions during system operation, refer to the iFlash system operating instruction.

STORAGE AND STABILITY

Storage:

- Store at 2-8°C in an upright position.
- The kit may be used immediately after taken out from 2-8°C storage.
- The R2 component should be preserved from light source.

Stability:

- Unopened at 2-8°C: up to the stated expiration date.
- Opened at 2-8°C: 56 days.
- Store on-board: 56 days.

SPECIMEN COLLECTION AND PREPARATION

- Serum or plasma in dipotassium EDTA, heparin lithium, and heparin sodium are recommended.
- The criteria of the sample type agreement: The 95% confidence interval of bias has an intersection with -8%~8%. The slope of the regression equation should be between 0.9~1.1 and the correlation coefficient should be greater than 0.95.
- Ensure that a complete clot formation in serum specimens has occurred prior to centrifugation. For patients undergoing heparin (anticoagulant) treatment, the time for clot formation in serum specimens should be prolonged.
- Centrifuge the specimens.
- Store serum & plasma (potassium EDTA, heparin lithium, and heparin sodium) specimens are stable for 21 hours at 20-25°C, 8 days at 2-8°C, 36 days at -20°C or below.
- If the serum or the plasma specimens testing will not be completed within 21 hours, refrigerate the samples at 2-8°C.
- If the serum or plasma specimens testing will not be completed within 8 days, or for the need of sample shipment, freeze the sample at -20°C or below.
- Frozen specimens must be mixed thoroughly after thawing.
- The samples are suggested to be frozen for no more than 1 time.
- Transfer only the clarified specimen without the lipemic material if the centrifuged specimen has a lipid layer on top.
- Centrifuge the specimens prior to test if clotted fibrin and cellular material exist, or after freeze-thawing.
- Ensure that residual fibrin and cellular matter have been removed prior to analysis.
- Use with caution in handling patient specimens to prevent cross-contamination.
- Do not use heat-inactivated samples.
- Ensure that the patient samples, calibrators and controls are at ambient temperature (20-25°C) before measurement.
- Other types of sample collection tubes have not been examined by this method yet.
- The type of sample collection tube should be remained the same throughout the whole evaluation process of patient monitoring or serial sample evaluation.
- The testing performance of samples from human body fluid (except serum/plasma) or autopsy is not yet clarified. The instrument is not able to verify different sample types, so the operator should apply the appropriate sample types to the test.

ASSAY PROCEDURE

- Refer to the system operating instruction or the online help system for detailed information on preparing the system.
- The test-specific parameters stored in barcode on the reagent pack are read in. In case the barcode cannot be read, enter the sequence numbers manually.
- Load the iFlash-CA 15-3 reagent. The microparticles must be fully suspended before the reagent is loaded.
- Before testing, the instrument will automatically resuspend the microparticles to mix well.
- Carry out calibration, if necessary.
- Place the calibrators CAL1, CAL2 and CAL3 in the calibrator rack in the sample zone. Only keep calibrators open during calibration.
- Order calibration, and then order sample test through the iFlash software.
- Load samples (6 μL of sample is needed for each determination in addition to the sample container and system dead volumes).
- Click RUN, the iFlash System performs all the functions automatically and calculates the results.
- CA 15-3 in the sample concentration is lower than 40,000 U/mL, there will be no hook effect.

CALIBRATION

- Traceability: This method has been standardized by the YHLO internal standard for CA 15-3. Currently there is no reference materials or reference measurement procedure for this assay. Assigned values for calibrators are traceable to this standardization.
- Every iFlash-CA 15-3 reagent kit has a QR code label containing the specific information for calibration of the particular reagent lot.
- To perform an iFlash-CA 15-3 calibration, test CAL1. CAL2 and CAL3 in duplicate, and the predefined master curve is adapted to the analyzer.
- Once an iFlash-CA 15-3 calibration is accepted and stored, all subsequent samples can be tested without further calibration unless:
  - After 56 days when using the same reagent lot.
  - A reagent kit with a new lot number is used.
  - Controls are out of range.
  - Required by pertinent regulations.

MEASURING RANGE

0.5-500 U/mL.

Values below the Lower Limit of Measuring Range are reported as < 0.5 U/mL. Values above the measuring range are reported as > 500 U/mL.

QUALITY CONTROL

For quality control, YHLO Tumor Marker Multi Control, EVER-BLUE Tumor Marker Multi Control are recommended. In addition, other commercially available quality control materials with at least two levels of analyte that have been verified by the laboratory can be used.

Controls for different levels should be run individually at least once every 24 hours when the test is in use, once per reagent kit and after every calibration or in accordance with local regulations, guidelines or accreditation requirements and the user's laboratory quality control requirements. Follow the quality control material's instruction for handling and storage. Each laboratory should establish its own target value and acceptable ranges to assure proper performance. Quality control results that fall outside acceptable ranges may indicate invalid test results, the following actions can be taken:

- Verify that the materials are not expired.
- Verify that required maintenance was performed.
- Verify that the assay was performed according to the instruction for use.
- Rerun the assay with fresh quality control samples.

If necessary, contact your local technical support provider or distributor for assistance.

RESULT

Calculation:

The iFlash system automatically calculates the analyte concentration of each sample. The iFlash-CA 15-3 assay utilizes a 4 Parameter Logistic Curve fit data reduction method to generate a calibration curve. The results are given in U/mL.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Expected Values:

A study of iFlash-CA 15-3 assay on samples from 286 apparently healthy persons of various age groups yielded the following result:

< 25.00 U/mL (95th percentile)

It is recommended that each laboratory establish its own expected reference range for the specific population.

LIMITATIONS

- If the results are inconsistent with clinical evidence, additional testing is suggested to confirm the result.
- For diagnostic purposes, the results should be interpreted in light of the total clinical presentation of the patient, including symptoms, clinical history results.
- The results from alternative assays (i.e. EIA or RIA) may not be equivalent and cannot be used interchangeably.
- The assay is unaffected (difference less than 10%) by icterus (bilirubin ≤ 30 mg/dL), hemolysis (hemoglobin ≤ 1,500 mg/dL), lipemia (triglyceride ≤ 3,000 mg/dL), serum total protein (≤ 12 g/dL) and biotin (100 ng/mL).
- No interference was observed from rheumatoid factors up to a concentration of 2,000 IU/mL.
- No interference was observed from HAMA up to a concentration of 600 ng/mL.
- No interference was observed from carboplatin (≤200 μg/mL), cyclophosphamide (≤1000 μg/mL), cisplatin (≤ 225 μg/mL), doxorubicin (≤75 μg/mL), etoposide (≤400 μg/mL), 5-fluorouracil (≤500 μg/mL), flutamide (≤1000 μg/mL), methotrexate (≤200 μg/mL), mitomycin (25 μg/mL), tamoxifen (50 μg/mL) and taxol (≤ 5.5 μg/mL).
- Samples containing an apparent CA 15-3 level as high as 40,000 U/mL did not exhibit a hook effect in the iFlash-CA 15-3 assay.

PERFORMANCE CHARACTERISTICS

Below are the representative performance data, and the results obtained in individual laboratories may differ.

Precision

The precision of iFlash-CA 15-3 was determined using CA 15-3 reagents and controls. Three mixing serum with different concentration levels of CA 15-3 and two quality control materials were tested using iFlash-CA 15-3.

The repeatability and within-Laboratory precision were determined according to EP5-A3 of CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) requirement which test 20 days with duplicate in each run and two runs per day. The results of the study are shown below:

Sample	Mean (U/mL)	Repeatability		Within-Laboratory Precision	
		SD (U/mL)	%CV	SD (U/mL)	%CV
1	24.8	0.80	3.23%	1.64	6.64%
2	128	3.10	2.42%	6.71	5.23%
3	412	15.3	3.71%	22.7	5.52%
QC 1	31.7	1.50	4.75%	2.32	7.32%
QC 2	92.5	3.48	3.77%	6.64	7.18%

The reproducibility was confirmed according to EP5-A3 of CLSI which performed test for 5 days in three sites and the 5 replicates per day per site, and calculating percent coefficient of variation (%CV). The results of the study are shown below:

Sample	Mean (U/mL)	Reproducibility	
		SD (U/mL)	%CV
1	33.1	2.52	7.63
2	116	9.23	7.97
3	415	31.0	7.47
QC 1	30.4	2.34	7.72
QC 2	88.5	6.41	7.24

Linearity Range

0.59-500 U/mL.

The Linearity was determined in accordance with the CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP6-A requirements.

Analytical Sensitivity

The Limit of Blank, Limit of Detection and Limit of Quantitation were determined in accordance with the CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP17-A2 requirements.

Limit of Blank = 0.195 U/mL

Limit of Detection = 0.288 U/mL

Limit of Quantitation = 2.0 U/mL

Clinical Performance

A comparison of the iFlash-CA 15-3 assay (y) with a commercially available CA 15-3 assay (x) using clinical samples was performed, and the curve is fitted with linear regression (Passing-Bablok)

y = 0.862x+2.109

T = 0.968

SUMMARY OF SAFETY AND PERFORMANCE

Summary of safety and performance is available at https://ec.europa.eu/tools/eudamed

REFERENCES

1. Williams KA, Terry KL, et al. Polymorphisms of MUC16 (CA125) and MUC1 (CA15.3) in relation to ovarian cancer risk and survival. PLoS One. 2014;9(2):e88334.
2. Terävä J, Tiainen L, et al. Lectin nanoparticle assays for detecting breast cancer-associated glycovariants of cancer antigen 15-3 (CA15-3) in human plasma. PLoS One. 2019;14(7):e0219480.

3. Tang S, Wei L, et al. CA153 in Breast Secretions as a Potential Molecular Marker for Diagnosing Breast Cancer: A Meta Analysis. PLoS One. 2016;11(9):e0163030.
4. Li X, Xu Y, Zhang L, Chapter Fifteen - Serum CA153 as biomarker for cancer and noncancer diseases,Progress in Molecular Biology and Translational Science, Academic Press,Volume 162,2019,Pages 265-76.
5. Fu S, Yun ZY, et al. Cancer antigen 15-3, platelet distribution width, and fibrinogen in combination to distinguish breast cancer from benign breast disease in non-conclusive mammography patients. Oncotarget. 2017;8(40):67829-36.
6. Terävä J, Tiainen L, et al. Lectin nanoparticle assays for detecting breast cancer-associated glycovariants of cancer antigen 15-3 (CA15-3) in human plasma. PLoS One. 2019;14(7):e0219480.
7. Terävä J, Tiainen L, et al. Lectin nanoparticle assays for detecting breast cancer-associated glycovariants of cancer antigen 15-3 (CA15-3) in human plasma. PLoS One. 2019;14(7):e0219480.
8. He ZY, Li X, et al. Elevated serum carcinoembryonic antigenand CA15-3 levels and the risk of site-specific metastasesin metastatic breast cancer. Transl Cancer Res 2016.

SHENZHEN YHLO BIOTECH CO., LTD.
Building 1, YHLO Biopark, Baolong 2nd Road, Baolong Subdistrict, Longgang District, Shenzhen, Guangdong, 518116, China
TEL: +86-0755-26473359

EC REP Shanghai International Holding Corp. GmbH (Europe)
Eiffestrasse 80, 20537 Hamburg, Germany

ANNEX A:
EXPLANATION OF ABBREVIATION

Abbreviation	Explanation
REF	Catalogue number
CAL	Calibrator
R	Reagent
Σ	Contains sufficient for <n> tests
SYSTEM	Analyzers/Instruments on which reagents can be used
	Manufacturer
EC REP	Authorized representative in the European Community
	Importer
CE 2797	CE Marking of Conformity with notified body ID number
	Caution
	Consult instructions for use
IVD	*In vitro* diagnostic medical device
LOT	Batch code
CN	Country of manufacture, date of manufacture
UDI	Unique device identifier
	Use-by date
2°C 8°C	Temperature limit (2-8°C)
	Biological risks
GHS07	Pictograms for caution
	This way up

ANNEX B:
WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Hazardous Component: 0.05% ProClin 300
  (reaction mass of: 5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one [EC no. 247-500-7] and 2-methyl-2H-isothiazol-3-one [EC no. 220-239-6] (3:1))
- Signal word: Warning
- Hazard Statements:
  H317: May cause an allergic skin reaction.
- Precautionary Statements:
  P261: Avoid breathing dust/fume/gas/mist/vapour/spray.
  P280: Wear protective gloves.
  P362+P364: Take off contaminated clothing and wash it before reuse.
  P333+P313: If skin irritation or rash occurs: get medical advice/attention.
  P321: Seek immediate care from a doctor.
  P501: Dispose of contents/container in accordance with local/regional/national/international regulations.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

REF	C86007-S	C86007	C86007-L
Σ	1×50 Tests/kit	2×50 Tests/kit	2×150 Tests/kit

CE 2797

SYSTEM iFlash 3000-C; iFlash 1800-A; iFlash 1200-A; iFlash 9000-A

IVD *In vitro* diagnostic medical device

NAME

iFlash-CA 19-9

BASIC UDI-DI

GMN:692591270026H3

INTENDED USE

The iFlash-CA 19-9 assay is a paramagnetic particle chemiluminescent immunoassay (CLIA) for quantitative determination of Carbohydrate Antigen 19-9 (CA19-9) in human serum and plasma collected from individuals suspected or confirmed of pancreatic cancer using the automated Chemiluminescence Immunoassay Analyzer. The iFlash-CA 19-9 assay is to be used by laboratory professionals as an aid in the management of pancreatic cancer patients together with other clinical methods.

SUMMARY AND EXPLANATION

Carbohydrate Antigen 19-9 (CA 19-9) is a monosialoganglioside which exists as a glycolipid attached to a sialylated Lewis A blood group antigen. In serum, CA 19-9 occurs as a circulating high molecular weight, carbohydrate-rich glycoprotein associated primarily with mucin with a half-life of approximately 14 h.[1] CA 19-9 is synthesized by normal human pancreatic and biliary ductal cells and by gastric, colon, endometrial and salivary epithelia.[2] Elevated CA 19-9 levels have been found in the serum of subjects with pancreatic cancer.[2,3] CA 19-9 assay is useful for differential diagnosis and monitoring of patients with pancreatic carcinoma.[4,5] A persistent elevation in CA 19-9 assay value following treatment may be indicative of occult metastatic and/or residual disease. A persistently rising CA 19-9 assay value may be associated with progressive malignant disease and poor therapeutic response. A declining CA 19-9 assay value may be indicative of a favorable prognosis and good response to treatment.[6,7]

ASSAY PRINCIPLE

The CA 19-9 assay is a sandwich immunoassay using direct chemiluminometric technique.

- Incubation: CA 19-9 in the sample reacts with anti-CA 19-9-coated paramagnetic microparticles and acridinium-labeled anti-CA 19-9 conjugate to form a sandwich complex.
- Washing: Under the magnetic field, magnetic particles are adsorbed to the wall of the reaction tube, and the unbound materials are washed away by the wash buffer.
- Signal triggering and measuring: The pre-trigger and trigger solutions are added to the reaction mixture. The resulting chemiluminescent reaction is measured as relative light units (RLUs).
- A direct relationship exists between the amount of CA 19-9 in the sample and the RLUs detected by the iFlash optical system.
- Results are determined via a calibration curve, which is generated by 3-point calibration and a master curve provided from the reagent QR code.

REAGENTS

Component	Specification 1×50 Tests/kit	Specification 2×50 Tests/kit	Specification 2×150 Tests/kit	Content
R1	1 pack, 3.5 mL/pack	2 packs, 3.5 mL/pack	2 packs, 8.5 mL/pack	CA 19-9-coated paramagnetic micro-particles (mouse, 0.2 mg/mL), 0.05% ProClin 300 as preservative.
R2	1 pack, 4.0 mL/pack	2 packs, 4.0 mL/pack	2 packs, 7.8 mL/pack	Acridinium-ester-labeled anti-CA 19-9 antibody conjugate (mouse, 0.16 μg/mL), 0.05% ProClin 300 as preservative.
CAL1	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	Calibrator 1, TRIS buffer with protein stabilizer (BSA), 0.05% ProClin 300 as preservative, lyophilized product.
CAL2	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	Calibrator 2, CA 19-9 protein (human) in TRIS buffer with protein stabilizer (BSA), 0.05% ProClin 300 as preservative, lyophilized product.
CAL3	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	Calibrator 3, CA 19-9 protein (human) in TRIS buffer with protein stabilizer (BSA), 0.05% ProClin 300 as preservative, lyophilized product.

MATERIALS REQUIRED BUT NOT PROVIDED

REF C89999/C89959/C89949, Pre-Trigger Solution (1x): hydrogen peroxide solution.

REF C89998/C89958/C89948, Trigger Solution (1x): sodium hydroxide solution.

REF C89997, Wash Buffer (1x): phosphate buffered saline solution.

REF C80001, Wash Buffer (10x): phosphate buffered saline solution.

REF C6100, Reaction Vessel.

REF C89920, Sample Diluent.

REF ZCC058, Tumor Marker Multi Control.

REF CC816, Tumor Marker Multi Control.

INSTRUMENT

1×50 Tests/kit and 2×50 Tests/kit reagents apply to Chemiluminescence Immunoassay Analyzer: iFlash 3000-C, iFlash 1200-A, iFlash 1800-A and iFlash 9000 CLIA Analyzer: iFlash 9000-A.

2×150 Tests/kit reagents apply to iFlash 9000 CLIA Analyzer: iFlash 9000-A.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- No known test method can offer the complete assurance that products derived from biological sources (human/animal/microbial) will not transmit infection. Therefore, all biological materials should be considered potentially infectious.
- Exercise the normal precautions required for handling all laboratory reagents.
- Disposal of all waste material should be in accordance with local guidelines.
- Wear gloves when handling specimens or reagents.
- Clean and disinfect all spills of specimens or reagents using a suitable disinfectant.
- Trigger solution contains sodium hydroxide (NaOH) and should be avoided contacting with eyes.
- All laboratory personnel using this product must be appropriately trained in automated immunoassay techniques and use appropriate laboratory and personal protective equipment when handling this kit, and use this product in accordance with the labelling. All laboratory personnel using the assay must also be trained in and be familiar with the interpretation of results of the product.
- For further information on warnings and precautions, see Annex B.
- Any serious incident that has occurred in relation to the device shall be reported to the manufacturer and the competent authority of the Member State in which the user and/or the patient is administrated.
- Safety data sheet refers to the Safety Data Sheet (SDS). Please contact the local sales representatives or marketing@szyhlo.com. The SDS will be provided through e-mail upon request.

REAGENT HANDLING

- The reagents should not be used after the stated expiration date.
- Avoid the formation of bubbles with all reagents.
- The reagents in the pack are ready for use.
- Carefully dissolve the contents of each bottle of calibrator by adding exactly 1.0 mL of distilled or deionized water. Remain standing-up and closed for 15 minutes to reconstitute. Mix thoroughly and avoid bubble formation.
- Calibrators should be measured within 30 minutes after being dissolved, otherwise preserved as frozen.
- Stability of reconstituted calibrator:

  2-8°C: 9 days;

  20-25°C: 90 mins;

  -20°C: 56 days;

  Freeze-thaw: no more than 3 times.
- Do not pool reagents within a reagent kit or between reagent kits.
- Prior to loading the iFlash-CA 19-9 reagent pack on the system for the first time, resuspend the microparticles by inverting the reagent pack slightly. Visually inspect the bottle to ensure microparticles are resuspended. If microparticles are still sticking to the bottle, continue to invert the bottle until the microparticles are completely resuspended. If the microparticles do not resuspend, do not use.
- For further information on reagent handling precautions during system operation, refer to the iFlash system operating instruction.

STORAGE AND STABILITY

Storage

- Store at 2-8°C in an upright position.
- The kit should be used immediately after taken out from 2-8°C storage.
- The reagent should be avoided from frozen.

Stability

- Unopened at 2-8°C: up to the stated expiration date.
- Opened at 2-8°C: 56 days.
- Store on-board: 56 days.

SPECIMEN COLLECTION AND PREPARATION

- Serum or plasma (lithium heparin, sodium heparin, and K_2-EDTA) are the recommended samples.
- Ensure that a complete clot formation in serum specimens has occurred prior to centrifugation. For patients undergoing heparin (anticoagulant) treatment, the time for clot formation in serum specimens should be prolonged.
- Centrifuge the specimens.
- Specimens can be preserved at room temperature (20-25°C) for 24 hours.
- Specimens can be preserved at 2-8°C for 10 days.
- Specimens can be preserved at -20°C for 90 days.
- Frozen specimens must be mixed thoroughly after thawing.
- The samples are suggested to be frozen for no more than 2 times.
- Transfer only the clarified specimen without the lipemic material if the centrifuged specimen has a lipid layer on top.
- Centrifuge the specimens prior to test if clotted fibrin and cellular material exist, or after freeze-thawing.
- Ensure that residual fibrin and cellular matter have been removed prior to analysis.
- Use with caution in handling patient specimens to prevent cross-contamination.
- Do not use heat-inactivated samples.
- Ensure that the patient samples, calibrators and controls are at ambient temperature (20-25°C) before measurement.
- Other types of sample collection tubes have not been examined by this method yet.
- The type of sample collection tube should be remained the same throughout the whole evaluation process of patient monitoring or serial sample evaluation.
- The testing performance of samples from human body fluid (except serum/plasma) or autopsy is not yet clarified. The instrument is not able to verify different sample types, so the operator should apply the appropriate sample types to the test.

ASSAY PROCEDURE

- Refer to the system operating instruction or the online help system for detailed information on preparing the system.
- Reagent information are automatically read in via the barcode on the reagent bottles. If the barcode cannot be read, enter the sequence number manually.
- Load the iFlash-CA 19-9 reagent. The microparticles must be fully suspended before the reagent is loaded.
- Before testing, the instrument will automatically resuspend the microparticles to mix well.
- Carry out calibration, if necessary.
- Place the calibrators CAL1, CAL2 and CAL3 in the calibrator rack in the sample zone. Only keep calibrators open during calibration.
- Order calibration, and then order sample test through the iFlash software.
- Load samples (5 μL of sample is needed for each determination in addition to the sample container and system dead volumes).
- Click RUN, the iFlash System performs all the functions automatically and calculates the results.

CALIBRATION

- Traceability: This method has been standardized by the YHLO internal standard for CA 19-9.
- Every iFlash-CA 19-9 reagent kit has a QR code label containing the specific information for calibration of the particular reagent lot.
- To perform an iFlash-CA 19-9 calibration, test CAL1, CAL2 and CAL3 in duplicate, and the predefined master curve is adapted to the analyzer.
- Once an iFlash-CA 19-9 calibration is accepted and stored, all subsequent samples can be tested without further calibration unless:
  - After 56 days when using the same reagent lot.
  - A reagent kit with a new lot number is used.
  - Controls are out of range.
  - Required by pertinent regulations.

MEASURING RANGE

2-1200 U/mL

Values below the lower limit of measuring range are reported as <2 U/mL. Values above the upper limit of measuring range are reported as >1200 U/mL.

DILUTION

Samples with CA 19-9 concentrations above the measuring range can be diluted with sample diluent. The maximum dilution is 1:10, either automatically by the analyzer or manually.

After manual dilution, multiply the result by the dilution factor.

After dilution by the analyzer, the software automatically takes the dilution into account when calculating the sample concentration.

QUALITY CONTROL

For quality control, YHLO Tumor Marker Multi Control, EVER-BLUE Tumor Marker Multi Control are recommended. In addition, other commercially available quality control materials with at least two levels of analyte that have been verified by the laboratory can be used.

Controls for different levels should be run individually at least once every 24 hours when the test is in use, once per reagent kit and after every calibration or in accordance with local regulations, guidelines or accreditation requirements and the user's laboratory quality control requirements. Follow the quality control material's instruction for handling and storage. Each laboratory should establish its own target value and acceptable ranges to assure proper performance. Quality control results that fall outside acceptable ranges may indicate invalid test results, the following actions can be taken:

- Verify that the materials are not expired.
- Verify that required maintenance was performed.
- Verify that the assay was performed according to the instruction for use.
- Rerun the assay with fresh quality control samples.

If necessary, contact your local technical support provider or distributor for assistance.

RESULT

Calculation

The iFlash system utilizes a 4 Parameter Logistic Curve fit data reduction method to generate a calibration curve and automatically calculates the analyte concentration of each sample.

The results are given in U/mL.

Expected Values

A study of iFlash-CA 19-9 assay on samples from 277 apparently healthy persons of various age groups yielded the following result:

< 37 U/mL (97.5th percentile)

It is recommended that each laboratory establish its own expected reference range for the specific population.

LIMITATIONS

- The iFlash-CA 19-9 assay is limited to the determination of CA 19-9 in human serum or plasma (lithium heparin, sodium heparin and K_2-EDTA). It has

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

not been validated for use on plasma with other types of anticoagulants.

- If the results are inconsistent with clinical evidence, additional testing is suggested to confirm the result.
- For diagnostic purposes, the results should be interpreted in light of the total clinical presentation of the patient, including symptoms and clinical history results.
- Samples containing an apparent CA 19-9 level as high as 12000 U/mL did not exhibit a hook effect in the iFlash-CA 19-9 assay.
- The assay is unaffected (difference less than 10%) by icterus (bilirubin≤40 mg/dL), hemolysis (hemoglobin≤1500 mg/dL), lipemia (triglyceride≤2000 mg/dL) and serum total protein (≤10 g/dL).
- No interference was observed from rheumatoid factors up to a concentration of 2,000 IU/mL.
- No interference was observed from HAMA up to a concentration of 600 ng/mL.
- No interference was observed from ANA up to a concentration of 500 AU/mL.

PERFORMANCE CHARACTERISTICS

Below are the representative performance data, and the results obtained in individual laboratories may differ.

Precision

Precision was determined using iFlash-CA 19-9, clinical samples and controls according to EP05-A3 of CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): test for 5 days in 3 sites, 2 runs per day, 3 replicates per run.The results of the study are shown below:

Sample	Mean (U/mL)	Repeatability		Reproducibility	
		SD (U/mL)	%CV	SD (U/mL)	%CV
1	30.10	1.183	3.93%	1.844	6.13%
2	239.80	9.176	3.83%	17.726	7.39%
3	795.43	30.931	3.89%	49.386	6.21%
QC 1	16.00	0.656	4.10%	0.846	5.29%
QC 2	79.88	2.946	3.69%	5.721	7.16%

Analytical Sensitivity

The limit of blank, limit of detection and limit of quantitation were determined in accordance with the CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP17-A2 requirements.

Limit of Blank = 1 U/mL

Limit of Detection = 2 U/mL

Limit of Quantitation = 3 U/mL

Linearity Range

2-1200 U/mL

The linearity was determined in accordance with the CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP6-A requirements.

Analytical Specificity

The following cancer drugs and substances were tested, no interference with the assay was found.

Drug/substance	Concentration
Adriamycin	75 μg/mL
Cyclophosphamide	1000 μg/mL
Cisplatin	250 μg/mL
5-Fluorouracil	500 μg/mL
Methotrexate	1500 μg/mL
Carboplatin	1000 μg/mL
Paclitaxel	5.5 μg/mL
Etoposide	400 μg/mL
Cytosine arabinoside	30 μg/mL
Tamoxifen	50 μg/mL
Vinblastine sulfate	500 μg/mL
Mitomycin-C	100 μg/mL
CA12-5	500 U/mL
CA15-3	500 U/mL
CEA	200 ng/mL
HCG	1000 IU/mL

Clinical Performance

A comparison of the iFlash-CA 19-9 assay (y) with a commercially available CA 19-9 assay (x) using clinical samples was performed, and the curve is fitted with linear regression (Passing Bablok regression).

y=0.935x-0.681

T= 0.989

Sample concentration: 2.06-1198.4 U/mL

Number of samples measured: 106

SUMMARY OF SAFETY AND PERFORMANCE

Summary of safety and performance is available at https://ec.europa.eu/tools/eudamed

REFERENCES

1. Ballehaninna UK, Chamberlain RS. The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal. J Gastrointest Oncol. 2012;3(2):105-19.
2. Scarà S, Bottoni P, et al. CA 19-9: Biochemical and Clinical Aspects. Adv Exp Med Biol. 2015;867:247-60.
3. Duffy MH, Sturgeon C, et al. Tumor markers in pancreatic cancer: a European Group on Tumor Markers (EGTM) status report. Ann Oncol. 2010;21:441-7.
4. Xing H, Wang J, et al. Diagnostic Value of CA 19-9 and Carcinoembryonic Antigen for Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis. Gastroenterol Res Pract. 2018;2018:8704751.
5. Neuzillet C, Gaujoux S, et al. Pancreatic cancer: French clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, ACHBT, AFC). Dig Liver Dis. 2018;50(12):1257-1271.
6. Schultz NA, Christensen IJ, et al. Diagnostic and Prognostic Impact of Circulating YKL-40, IL-6, and CA 19.9 in Patients with Pancreatic Cancer. PLoS One. 2013;8(6):e67059.
7. Haas M, Heinemann V, et al. Prognostic value of CA 19-9, CEA, CRP, LDH and bilirubin levels in locally advanced and metastatic pancreatic cancer: results from a multicenter, pooled analysis of patients receiving palliative chemotherapy. J Cancer Res Clin Oncol. 2013;139(4):681-9.

CA 19-9 iFlash
Chemiluminescence Immunoassay Analyzer

SHENZHEN YHLO BIOTECH CO., LTD.
Building 1, YHLO Biopark, Baolong 2nd Road, Baolong Subdistrict, Longgang District, Shenzhen, Guangdong, 518116, China
TEL: +86-0755-26473359

EC REP Shanghai International Holding Corp. GmbH (Europe)
Eiffestrasse 80, 20537 Hamburg, Germany

ANNEX A:

EXPLANATION OF ABBREVIATION

Abbreviation	Explanation
REF	Catalogue number
CAL	Calibrator
R	Reagent
Σ	Contains sufficient for <n> tests
SYSTEM	Analyzers/Instruments on which reagents can be used
	Manufacturer
EC REP	Authorized representative in the European Community
	Importer
CE 2797	CE Marking of Conformity with notified body ID number
	Caution
	Consult instructions for use
IVD	*In vitro* diagnostic medical device
LOT	Batch code
CN	Country of manufacture, date of manufacture
UDI	Unique device identifier
	Use-by date
8℃ 2℃	Temperature limit (2-8°C)
	Biological risks
GHS07	Pictograms for caution
	This way up

ANNEX B:

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Hazardous Component: 0.05% Proclin 300
  (reaction mass of: 5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one [EC no. 247-500-7] and 2-methyl-2H-isothiazol-3-one [EC no. 220-239-6] (3:1))
- Signal word: Warning
- Hazard Statements:
  H317: May cause an allergic skin reaction.
- Precautionary Statements:
  P261: Avoid breathing dust/fume/gas/mist/vapour/spray.
  P280: Wear protective gloves.
  P362+P364: Take off contaminated clothing and wash it before reuse.
  P333+P313: If skin irritation or rash occurs: get medical advice/attention.
  P321: Seek immediate care from a doctor.
  P501: Dispose of contents/container in accordance with local/regional/national/international regulations.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

REF	C86028-S	C86028	C86028-L
Σ	1×50 Tests/kit	2×50 Tests/kit	2×150 Tests/kit

CE 2797

SYSTEM iFlash 3000-C; iFlash 1800-A; iFlash 1200-A; iFlash 9000-A

IVD *In vitro* diagnostic medical device

NAME

iFlash-CYFRA 21-1

BASIC UDI-DI

GMN:692591270027H5

INTENDED USE

The iFlash-CYFRA 21-1 assay is a paramagnetic particle chemiluminescent immunoassay (CLIA) for quantitative determination of cytokeratin 19 (CYFRA21-1) in human serum and plasma collected from individuals suspected or confirmed of lung cancer using the automated Chemiluminescence Immunoassay Analyzer. The iFlash-CYFRA 21-1 assay is to be used by laboratory professionals as an aid in the prognosis and monitoring of non-small cell lung cancer together with other clinical methods.

SUMMARY AND EXPLANATION

Cytokeratin 19 fragment (CYFRA 21-1) is a fragment of cytokeratin (CK) 19. CKs exist in many normal and malignant epithelial cells. CK have been classified into 20 subtypes based on differences in the molecular mass and isoelectric point as determined by 2-dimensional electrophoresis. CK19 is a soluble type I CK, and has the lowest molecular mass (40 kDa) among the CKs. Activated proteases in malignant epithelial cells increase cytokeratin degradation, with the consequent release of cytokeratin fragments, particularly fragment 19 (CYFRA 21-1), into the blood.[1,2]

Lung cancer is one of the leading causes of death throughout the world and has the highest mortality of all cancers. Approximately 85% of all lung cancers are classified as non-small-cell lung cancer (NSCLC), including squamous cell carcinoma (SCC), lung adenocarcinoma (LAD), and large cell carcinoma (LCC). The lack of efficient diagnostic methods and successful treatment for early detection and metastatic disease have caused the poor prognosis.[3] Currently, CYFRA21-1 and CEA are two widely researched biomarkers used together in monitoring the course of disease of NSCLC.[4] CYFRA 21-1 has been well documented as an excellent tumor marker for NSCLC.[3] It is abundant in the pulmonary tissue. Serum concentrations are particularly elevated in the carcinoid tumors and in SCC of the lung where it correlates with the tumor size, lymph node status and the stage of disease. As a result, CYFRA21-1 have been identified as useful prognostic factors in NSCLC, as predictors of efficacy for targeted therapy or chemotherapy and as markers of postoperative recurrence and metastasis.[5]

ASSAY PRINCIPLE

The CYFRA 21-1 assay is a sandwich immunoassay using direct chemiluminometric technique.

- Incubation: CYFRA 21-1 in the sample reacts with anti-CYFRA 21-1 antibody-coated paramagnetic microparticles and acridinium-labeled anti-CYFRA 21-1 antibody conjugate to form a sandwich complex.
- Washing: Under the magnetic field, magnetic particles are adsorbed to the wall of the reaction tube, and the unbound materials are washed away by the wash buffer.
- Signal triggering and measuring: The pre-trigger and trigger solutions are added to the reaction mixture. The resulting chemiluminescent reaction is measured as relative light units (RLUs).
- A direct relationship exists between the amount of CYFRA 21-1 in the sample and the RLUs detected by the iFlash optical system.
- Results are determined from a calibration curve, which is generated by a 3-point calibration and a master curve provided via the reagent QR code.

REAGENTS

Component	Specification 1×50 Tests/kit	2×50 Tests/kit	2×150 Tests/kit	Content
R1	1 pack, 3.5 mL/pack	2 packs, 3.5 mL/pack	2 packs, 8.5 mL/pack	Anti-CYFRA 21-1 antibody-coated paramagnetic microparticles (mouse, 0.15 mg/mL), 0.05% ProClin 300 as preservative.
R2	1 pack, 4.0 mL/pack	2 packs, 4.0 mL/pack	2 packs, 7.8 mL/pack	Acridinium-ester-labeled anti-CYFRA 21-1 antibody conjugate (mouse, 0.4 μg/mL), 0.05% ProClin 300 as preservative.
R3	1 pack, 4.0 mL/pack	2 packs, 4.0 mL/pack	2 packs, 7.8 mL/pack	Reaction buffer, MES buffer, 0.1% ProClin 300 as preservative.
CAL1	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	Calibrator 1, TRIS buffer with protein stabilizer (BSA), 0.05% ProClin 300 as preservative, lyophilized.

CAL2	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	Calibrator 2, CYFRA 21-1 (human) in TRIS buffer with protein stabilizer (BSA), 0.05% ProClin 300 as preservative, lyophilized.
CAL3	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	Calibrator 3, CYFRA 21-1 (human) in TRIS buffer with protein stabilizer (BSA), 0.05% ProClin 300 as preservative, lyophilized.

MATERIALS REQUIRED BUT NOT PROVIDED

REF C89999/C89959/C89949, Pre-Trigger Solution (1x): hydrogen peroxide solution.

REF C89998/C89958/C89948, Trigger Solution (1x): sodium hydroxide solution.

REF C89997, Wash Buffer (1x): phosphate buffered saline solution.

REF C80001, Wash Buffer (10x): phosphate buffered saline solution.

REF C6100, Reaction Vessel.

REF CC368, CYFRA21-1 Control.

REF ZCC082, CYFRA 21-1 Control.

INSTRUMENT

1×50 Tests/kit and 2×50 Tests/kit reagents apply to Chemiluminescence Immunoassay Analyzer: iFlash 3000-C, iFlash 1200-A, iFlash 1800-A and iFlash 9000 CLIA Analyzer: iFlash 9000-A.

2×150 Tests/kit reagents apply to iFlash 9000 CLIA Analyzer: iFlash 9000-A.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- No known test method can offer the complete assurance that products derived from biological sources (human/animal/microbial) will not transmit infection. Therefore, all biological materials should be considered potential infectious.
- Exercise the normal precautions required for handling all laboratory reagents.
- Disposal of all waste materials should be in accordance with local guidelines.
- Wear gloves when handling specimens or reagents.
- Clean and disinfect all spills of specimens or reagents using a suitable disinfectant.
- Trigger solution contains sodium hydroxide (NaOH) and should be avoided contacting with eyes.
- All laboratory personnel using this product must be appropriately trained in automated immunoassay techniques and use appropriate laboratory and personal protective equipment when handling this kit, and use this product in accordance with the label. All laboratory personnel using the assay must also be trained in and be familiar with the interpretation of results of the product.
- For further information on warnings and precautions, see Annex B.
- Any serious incident that has occurred in relation to the device shall be reported to the manufacturer and the competent authority of the Member State in which the user and/or the patient is administrated.
- Safety data sheet refers to the Safety Data Sheet (SDS). Please contact the local sales representatives or marketing@szyhlo.com. The SDS will be provided through e-mail upon request.

REAGENT HANDLING

- The reagents should not be used after the stated expiration date.
- Avoid the formation of bubbles with all reagents.
- The reagents in the pack are ready for use.
- Carefully dissolve the content of each bottle of calibrator by adding exactly 1.0 mL of distilled or deionized water. Remain standing-up position and closed for 15 minutes to reconstitute. Mix thoroughly and avoid bubble formation.
- Calibrators should be measured within 30 minutes after being dissolved.
- Stability of reconstituted calibrator:

  2-8°C: 9 days;

  20-25°C: 90 mins;

  -20°C: 56 days;

  Freeze-thaw: no more than 3 times.
- Do not pool reagents within a reagent kit or between reagent kits.
- Prior to loading the iFlash-CYFRA 21-1 reagent pack on the system for the first time, resuspend the microparticles by inverting the reagent pack slightly. Visually inspect the bottle to ensure microparticles are resuspended. If microparticles are still sticking to the bottle, continue to invert the bottle until the microparticles are completely resuspended. If the microparticles do not resuspend, do not use.
- For further information on reagent handling precautions during system operation, refer to the iFlash system operating instruction.

STORAGE AND STABILITY

Storage

- Store at 2-8°C in an upright position.
- The kit should be used immediately after taken out from 2-8°C storage.
- The reagent should be avoided from frozen.

Stability

- Unopened at 2-8°C: up to the stated expiration date.
- Opened at 2-8°C: 56 days.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

- Store on-board: 56 days.

SPECIMEN COLLECTION AND PREPARATION

- Serum or plasma (lithium heparin, sodium heparin and K_2-EDTA) are the recommended samples.
- Ensure that a complete clot formation in serum specimens has occurred prior to centrifugation. For patients undergoing heparin (anticoagulant) treatment, the time for clot formation in serum specimens should be prolonged.
- Centrifuge the specimens.
- Specimens can be preserved at room temperature (20-25°C) for 8 hours.
- Specimens can be preserved at 2-8°C for 12 days.
- Specimens can be preserved at -20°C for 90 days.
- Frozen specimens must be mixed thoroughly after thawing.
- The samples are suggested to be frozen for no more than 3 times.
- Transfer only the clarified specimen without the lipemic material if the centrifuged specimen has a lipid layer on top.
- Centrifuge the specimens prior to test if clotted fibrin and cellular material exist, or after freeze-thawing.
- Ensure that residual fibrin and cellular matters have been removed prior to analysis.
- Use with caution in handling patient specimens to prevent cross-contamination.
- Do not use heat-inactivated samples.
- Ensure that the patient samples, calibrators and controls are at ambient temperature (20-25°C) before measurement.
- Other types of sample collection tubes have not been examined by this method yet.
- The type of sample collection tube should be remained the same throughout the whole evaluation process of patient monitoring or serial sample evaluation.
- The testing performance of samples from human body fluid (except serum/plasma) or autopsy is not yet clarified. The instrument is not able to verify different sample types, so the operator should apply the appropriate sample types to the test.

ASSAY PROCEDURE

- Refer to the system operating instruction or the online help system for detailed information on preparing the system.
- Reagent information are automatically read in via the barcodes on the reagent bottles. If the barcode cannot be read, enter the sequence number manually.
- Load the iFlash-CYFRA 21-1 reagent. The microparticles must be fully suspended before the reagent is loaded.
- Before testing, the instrument will automatically resuspend the microparticles to mix well.
- Carry out calibration, if necessary.
- Place the calibrators CAL1, CAL2 and CAL3 in the calibrator rack in the sample zone. Only keep calibrators open during calibration.
- Order calibration, and then order sample test through the iFlash software.
- Load samples (10 μL of sample is needed for each determination in addition to the sample container and system dead volumes).
- Click RUN, the iFlash system performs all the functions automatically and calculates the results.

CALIBRATION

- Traceability: This method has been standardized by the YHLO internal standard for CYFRA 21-1.
- Every iFlash-CYFRA 21-1 reagent kit has a QR code label containing the specific information for calibration of the particular reagent lot.
- To perform an iFlash-CYFRA 21-1 calibration, test CAL1, CAL2 and CAL3 in duplicate, and the predefined master curve is adapted to the analyzer.
- Once an iFlash-CYFRA 21-1 calibration is accepted and stored, all subsequent samples can be tested without further calibration unless:
  - After 56 days when using the same reagent lot.
  - A reagent kit with a new lot number is used.
  - Controls are out of range.
  - Required by pertinent regulations.

MEASURING RANGE

0.4 - 500 ng/mL

Values below the lower limit of measuring range are reported as <0.4 ng/mL. Values above the upper limit of measuring range are reported as >500 ng/mL.

QUALITY CONTROL

For quality control, YHLO CYFRA21-1 Control, EVER-BLUE CYFRA 21-1 Control are recommended. In addition, other commercially available quality control materials with at least two levels of analyte that have been verified by the laboratory can be used.

Controls for different levels should be run individually at least once every 24 hours when the test is in use, once per reagent kit and after every calibration or in accordance with local regulations, guidelines or accreditation requirements and the user's laboratory quality control requirements. Follow the quality control material's instruction for handling and storage. Each laboratory should establish its own target value and acceptable ranges to assure proper performance. Quality control results that fall outside acceptable ranges may indicate invalid test results, the following actions can be taken:

- Verify that the materials are not expired.
- Verify that required maintenance was performed.
- Verify that the assay was performed according to the instruction for use.
- Rerun the assay with fresh quality control samples.

If necessary, contact your local technical support provider

or distributor for assistance.

RESULT

Calculation

The iFlash system utilizes a 4 Parameter Logistic Curve fit data reduction method to generate a calibration curve and automatically calculates the analyte concentration of each sample.

The results are given in ng/mL.

Expected Values

A study of iFlash-CYFRA 21-1 assay on samples from 215 apparent healthy persons yielded the following result:

< 3.30 ng/mL (95th percentile)

It is recommended that each laboratory establishes its own expected reference range for the specific population.

LIMITATIONS

- The iFlash-CYFRA 21-1 assay is limited to the determination of CYFRA 21-1 in human serum or plasma (lithium heparin, sodium heparin and K_2-EDTA). It has not been validated for use on plasma with other types of anticoagulants.
- If the results are inconsistent with clinical evidence, additional testing is suggested to confirm the result.
- For diagnostic purposes, the results should be interpreted in light of the total clinical presentation of the patient, including symptoms and clinical history results.
- Samples containing an apparent CYFRA 21-1 level as high as 6000 ng/mL did not exhibit a hook effect in the iFlash-CYFRA 21-1 assay.
- The assay is unaffected (difference less than 10%) by icterus (bilirubin≤40 mg/dL), hemolysis (hemoglobin≤1500 mg/dL), lipemia (triglyceride≤3000 mg/dL) and serum total protein (≤12 g/dL) .
- No interference was observed from rheumatoid factors up to a concentration of 2000 IU/mL.
- No interference was observed from ANA up to a concentration of 500 AU/mL.
- No interference was observed from HAMA up to a concentration of 600 ng/mL.

PERFORMANCE CHARACTERISTICS

Below are the representative performance data, and the results obtained in individual laboratories may differ.

Precision

Precision was determined using iFlash-CYFRA 21-1, clinical samples and controls according to EP05-A3 of CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): test for 5 days in 3 sites, 2 runs per day, 3 replicates per run. The results of the study are shown below:

Sample	Mean (ng/mL)	Repeatability SD (ng/mL)	Repeatability %CV	Reproducibility SD (ng/mL)	Reproducibility %CV
1	3.55	0.09	2.56%	0.19	5.29%
2	120.78	2.95	2.44%	5.99	4.96%
3	354.03	7.13	2.01%	13.90	3.93%
QC 1	20.91	0.72	3.42%	1.00	4.78%
QC 2	210.05	6.99	3.33%	10.48	4.99%

Analytical Sensitivity

The limit of blank, limit of detection and limit of quantitation were determined in accordance with the CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP17-A2 requirements.

Limit of Blank = 0.1 ng/mL

Limit of Detection = 0.4 ng/mL

Limit of Quantitation = 0.6 ng/mL

Linearity Range

0.4- 500 ng/mL

The linearity was determined in accordance with the CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP6-A requirements.

Analytical Specificity

The analytical specificity of iFlash-CYFRA 21-1 assay was evaluated with β-HCG, AFP, CA19-9, CEA, NSE, Ferritin and CA15-3, no interference with the assay was found.

Analogue	Concentration
β-HCG	500 mIU/mL
AFP	1000 ng/mL
CA19-9	1000 U/mL
CEA	10000 ng/mL
NSE	5000 ng/mL
Ferritin	10000 ng/mL
CA15-3	100 mIU/mL

The following cancer drugs were tested, no interference with the assay was found.

Drug	Concentration
Adriamycin	75 μg/mL
Cyclophosphamide	1000 μg/mL
Cisplatin	250 μg/mL
5-Fluorouracil	500 μg/mL
Methotrexate	1500 μg/mL
Carboplatin	1000 μg/mL
Paclitaxel	5.5 μg/mL
Etoposide	400 μg/mL
Cytosine arabinoside	30 μg/mL
Tamoxifen	50 μg/mL
Vinblastine sulfate	500 μg/mL
Mitomycin-C	100 μg/mL

Clinical Performance

A comparison of the iFlash-CYFRA 21-1 assay (y) with a commercially available CYFRA 21-1 assay (x) using clinical samples was performed, and the curve is fitted with linear regression (Passing-Bablok regression).

y = 0.994x + 0.108

T = 0.989

Sample concentration: 0.47-486.71 ng/mL

Number of samples measured: 121

SUMMARY OF SAFETY AND PERFORMANCE

Summary of safety and performance is available at https://ec.europa.eu/tools/eudamed

REFERENCES

1. Yu Z, Zhang G, et al. Systematic review of CYFRA 21-1 as a prognostic indicator and its predictive correlation with clinicopathological features in Non-small Cell Lung Cancer: A meta-analysis.Oncotarget. 2017;8(3):4043-50.
2. Takeuchi A, Oguri T, et al. Predictive and Prognostic Value of CYFRA 21-1 for Advanced Non-small Cell Lung Cancer Treated with EGFR-TKIs. Anticancer Res. 2017;37(10):5771-6.
3. Fu L, Wang R, et al. CYFRA21-1 tests in the diagnosis of non-small cell lung cancer: A meta-analysis. Int J Biol Markers. 2019;34(3):251-61.
4. Zhao T, Mao G, et al. The Role of Change Rates of CYFRA21-1 and CEA in Predicting Chemotherapy Efficacy for Non-Small-Cell Lung Cancer. Comput Math Methods Med. 2021 Sep 21;2021:1951364.
5. Dal Bello MG, Filiberti RA, et al. The role of CEA, CYFRA21-1 and NSE in monitoring tumor response to Nivolumab in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. J Transl Med. 2019 Mar 8;17(1):74.

SHENZHEN YHLO BIOTECH CO., LTD.
Building 1, YHLO Biopark, Baolong 2nd Road, Baolong Subdistrict, Longgang District, Shenzhen, Guangdong, 518116, China
TEL: +86-0755-26473359

EC REP Shanghai International Holding Corp. GmbH (Europe)
Eiffestrasse 80, 20537 Hamburg, Germany

ANNEX A:

EXPLANATION OF ABBREVIATION

Abbreviation	Explanation
REF	Catalogue number
CAL	Calibrator
R	Reagent
Σ	Contains sufficient for <n> tests
SYSTEM	Analyzers/Instruments on which reagents can be used
	Manufacturer
EC REP	Authorized representative in the European Community
	Importer
CE 2797	CE Marking of Conformity with notified body ID number
	Caution
	Consult instructions for use
IVD	*In vitro* diagnostic medical device
LOT	Batch code
CN	Country of manufacture, date of manufacture
UDI	Unique device identifier
	Use-by date
2°C 8°C	Temperature limit (2-8°C)
	Biological risks
GHS07	Pictograms for caution
	This way up

ANNEX B:

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Hazardous Component: 0.1% ProClin 300
  (reaction mass of: 5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one [EC no. 247-500-7] and 2-methyl-2H-isothiazol-3-one [EC no. 220-239-6] (3:1))
- Signal word: Warning
- Hazard Statements:
  H317: May cause an allergic skin reaction.
  H412: Harmful to aquatic life with long lasting effects.
- Precautionary Statements:
  P261: Avoid breathing dust/fume/gas/mist/vapour/spray.
  P273: Avoid release to the environment.
  P280: Wear protective gloves.
  P333+P313: If skin irritation or rash occurs: get medical advice/attention.
  P321: Seek immediate care from a doctor.
  P501: Dispose of contents/container in accordance with local/regional/national/international regulations.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

REF	C86029-S	C86029	C86029-L
Σ	1×50 Tests/kit	2×50 Tests/kit	2×150 Tests/kit

CE 2797

SYSTEM iFlash 3000-C; iFlash 1800-A; iFlash 1200-A; iFlash 9000-A

IVD *In vitro* diagnostic medical device

NAME

iFlash-NSE

BASIC UDI-DI

GMN:692591270028H7

INTENDED USE

The iFlash-NSE assay is a paramagnetic particle chemiluminescent immunoassay (CLIA) for quantitative detection of neuron-specific enolase (NSE) in human serum collected from individuals suspected or confirmed of lung cancer using the automated Chemiluminescence Immunoassay Analyzer. The iFlash-NSE assay is to be used by laboratory professionals as an aid in monitoring patients with small cell lung cancer together with other clinical methods.

SUMMARY AND EXPLANATION

Neuron-specific enolase (NSE) is a dimeric metalloenzyme which functions as a cell specific isoenzyme of the glycolytic enzyme enolase. It is comprised of γγ homodimers and αγ heterodimers that are predominantly expressed in mature neurons and cells of neuronal origin, although the αγ heterodimer can also be found in erythrocytes and platelets and released upon hemolysis.[1] NSE concentration in serum was shown to correlate with tumor burden, metastasis and treatment response in tumors of neuroendocrine origin such as small-cell lung cancer (SCLC).[2,3,4] Morever, NSE measurements have high diagnostic efficacy for early SCLC screening.[1,5] And the combination of NSE and pro-gastrin-releasing peptide (ProGRP) is helpful to differentiate SCLC from non-small cell lung cancer (NSCLC).[6] NSE also has prognostic value in all SCLC patients, ES-SCLC (extensive-stage SCLC) patients and LS-SCLC (limited-stage SCLC) patients.[7,8,9]

ASSAY PRINCIPLE

The NSE assay is a sandwich immunoassay using direct chemiluminometric technique.

- Incubation: NSE in the sample reacts with anti-NSE antibody coated paramagnetic microparticles and acridinium-ester-labeled anti-NSE antibody conjugate to form a sandwich complex.
- Washing: Under the magnetic field, magnetic particles are adsorbed to the wall of the reaction tube, and the unbound materials are washed away by the wash buffer.
- Signal triggering and measuring: The pre-trigger and trigger solutions are added to the reaction mixture. The resulting chemiluminescent reaction is measured as relative light units (RLUs).
- A direct relationship exists between the amount of NSE in the sample and the RLUs detected by the iFlash optical system.
- Results are determined via a calibration curve, which is generated by 3-point calibration and a master curve provided from the reagent QR code.

REAGENTS

Component	Specification 1×50 Tests/kit	2×50 Tests/kit	2×150 Tests/kit	Content
R1	1 pack, 3.5 mL/pack	2 packs, 3.5 mL/pack	2 packs, 8.5 mL/pack	Anti-NSE antibody coated paramagnetic micro-particles (mouse, 0.25 mg/mL), 0.05% ProClin 300 as preservative.
R2	1 pack, 4.0 mL/pack	2 packs, 4.0 mL/pack	2 packs, 7.8 mL/pack	Acridinium-ester-labeled anti-NSE antibody conjugate (mouse, 0.400 μg/mL), 0.08% ProClin 300 as preservative.
CAL1	1 bottle, 1.0 mL /bottle	1 bottle, 1.0 mL /bottle	1 bottle, 1.0 mL /bottle	Calibrator 1, PBS buffer with protein stabilizer (BSA), 0.05% ProClin 300 as preservative, lyophilized.
CAL2	1 bottle, 1.0 mL /bottle	1 bottle, 1.0 mL /bottle	1 bottle, 1.0 mL /bottle	Calibrator 2, NSE (E.coli) in PBS buffer with protein stabilizer (BSA), 0.05% ProClin 300 as preservative, lyophilized.
CAL3	1 bottle, 1.0 mL /bottle	1 bottle, 1.0 mL /bottle	1 bottle, 1.0 mL /bottle	Calibrator 3, NSE (E.coli) in PBS buffer with protein stabilizer (BSA), 0.05% ProClin 300 as preservative, lyophilized.

MATERIALS REQUIRED BUT NOT PROVIDED

REF C89999/C89959/C89949, Pre-Trigger Solution (1x): hydrogen peroxide solution.

REF C89998/C89958/C89948, Trigger Solution (1x): sodium hydroxide solution.

REF C89997, Wash Buffer (1x): phosphate buffered saline solution.

REF C80001, Wash Buffer (10x): phosphate buffered saline solution.

REF C6100, Reaction Vessel.

REF ZCC122, NSE Control.

REF CC369, NSE Control.

INSTRUMENT

1×50 Tests/kit and 2×50 Tests/kit reagents apply to Chemiluminescence Immunoassay Analyzer: iFlash 3000-C, iFlash 1200-A, iFlash 1800-A and iFlash 9000 CLIA Analyzer: iFlash 9000-A.

2×150 Tests/kit reagents apply to iFlash 9000 CLIA Analyzer: iFlash 9000-A.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- No known test method can offer the complete assurance that products derived from biological sources (human/animal/microbial) will not transmit infection. Therefore, all biological materials should be considered potentially infectious.
- Exercise the normal precautions required for handling all laboratory reagents.
- Disposal of all waste materials should be in accordance with local guidelines.
- Wear gloves when handling specimens or reagents.
- Clean and disinfect all spills of specimens or reagents using a suitable disinfectant.
- Trigger solution contains sodium hydroxide (NaOH) and should be avoided contacting with eyes.
- All laboratory personnel using this product must be appropriately trained in automated immunoassay techniques and use appropriate laboratory and personal protective equipment when handling this kit, and use this product in accordance with the labelling All laboratory personnel using the assay must also be trained in and be familiar with the interpretation of results of the product.
- For further information on warnings and precautions, see Annex B.
- Any serious incident that has occurred in relation to the device shall be reported to the manufacturer and the competent authority of the Member State in which the user and/or the patient is administrated.
- Safety data sheet refers to the Safety Data Sheet (SDS). Please contact the local sales representatives or marketing@szyhlo.com. The SDS will be provided through e-mail upon request.

REAGENT HANDLING

- The reagents should not be used after the stated expiration date.
- Avoid the formation of bubbles with all reagents.
- The reagents in the pack are ready for use.
- Carefully dissolve the content of each bottle of calibrator by adding exactly 1.0 mL of distilled or deionized water. Remain standing-up position and closed for 15 minutes to reconstitute. Mix thoroughly and avoid bubble formation.
- Calibrators should be measured within 30 minutes after being dissolved, otherwise preserved as frozen.
- Stability of reconstituted calibrator:

  2-8°C: 12 hours;

  20-25°C: 90 mins;

  -20°C: 28 days;

  Freeze-thaw: no more than once.
- Do not pool reagents within a reagent kit or between reagent kits.
- Prior to loading the iFlash-NSE reagent pack on the system for the first time, resuspend the microparticles by inverting the reagent pack slightly. Visually inspect the bottle to ensure microparticles are resuspended. If microparticles are still sticking to the bottle, continue to invert the bottle until the microparticles are completely resuspended. If the microparticles do not resuspend, do not use.
- For further information on reagent handling precautions during system operation, refer to the iFlash system operating instruction.

STORAGE AND STABILITY

Storage

- Store at 2-8°C in an upright position.
- The kit should be used immediately after taken out from 2-8°C storage.
- The reagent should be avoided from frozen.

Stability

- Unopened at 2-8°C: up to the stated expiration date.
- Opened at 2-8°C: 56 days.
- Store on-board: 56 days.

SPECIMEN COLLECTION AND PREPARATION

- Serum are the recommended sample.
- Ensure that a complete clot formation in serum specimens has occurred prior to centrifugation. For patients undergoing heparin (anticoagulant) treatment, the time for clot formation in serum specimens should be prolonged.
- Centrifuge the specimens.
- Specimens can be preserved at room temperature (20-25°C) for 8 hours.
- Specimens can be preserved at 2-8°C for 24 hours.
- Specimens can be preserved at -20°C for 90 days.
- Frozen specimens must be mixed thoroughly after thawing.
- The samples are suggested to be frozen for no more than 1 time.
- Centrifuge specimens with a lipid layer on the top, and transfer only the clarified specimen without the lipemic material.
- Centrifuge the specimens prior to test if clotted fibrin and cellular material exist, or after freeze-thawing.
- Ensure that residual fibrin and cellular matters have been removed prior to analysis.
- Use with caution in handling patient specimens to prevent cross-contamination.
- Do not use heat-inactivated samples.
- Ensure that the patient samples, calibrators and controls are at ambient temperature (20-25°C) before measurement.
- Other types of sample collection tubes have not been examined by this method yet.
- The type of sample collection tube should be remained the same throughout the whole evaluation process of patient monitoring or serial sample evaluation.
- The testing performance of samples from human body fluid (except serum) or autopsy is not yet clarified. The instrument is not able to verify different sample types, so the operator should apply the appropriate sample types to the test.

ASSAY PROCEDURE

- Refer to the system operating instruction or the online help system for detailed information on preparing the system.
- Reagent information are automatically read in via the barcodes on the reagent bottles. If the barcode cannot be read, enter the sequence number manually.
- Load the iFlash-NSE reagent. The microparticles must be fully suspended before the reagent is loaded.
- Before testing, the instrument will automatically resuspend the microparticles to mix well.
- Carry out calibration, if necessary.
- Place the calibrators CAL1, CAL2 and CAL3 in the calibrator rack in the sample zone. Only keep calibrators open during calibration.
- Order calibration, and then order sample test through the iFlash software.
- Load samples (5 μL of sample is needed for each determination in addition to the sample container and system dead volumes).
- Click RUN, the iFlash system performs all the functions automatically and calculates the results.

CALIBRATION

- Traceability: This assay has been standardized by the YHLO internal standard for NSE.
- Every iFlash-NSE reagent kit has a QR code label containing the specific information for calibration of the particular reagent lot.
- To perform an iFlash-NSE calibration, test CAL1, CAL2, and CAL3 in duplicate, and the predefined master curve is adapted to the analyzer.
- Once an iFlash-NSE calibration is accepted and stored, all subsequent samples can be tested without further calibration unless:
  - After 56 days when using the same reagent lot.
  - A reagent kit with a new lot number is used.
  - Controls are out of range.
  - Required by pertinent regulations.

MEASURING RANGE

0.1-400 ng/mL

Values below the lower limit of measuring range are reported as <0.10 ng/mL. Values above the upper limit of measuring range are reported as >400 ng/mL.

QUALITY CONTROL

For quality control, YHLO NSE Control, EVER-BLUE NSE Control are recommended. In addition, other commercially available quality control materials with at least two levels of analyte that have been verified by the laboratory can be used.

Controls for different levels should be run individually at least once every 24 hours when the test is in use, once per reagent kit and after every calibration or in accordance with local regulations, guidelines or accreditation requirements and the user's laboratory quality control requirements. Follow the quality control material's instruction for handling and storage. Each laboratory should establish its own target value and acceptable ranges to assure proper performance. Quality control results that fall outside acceptable ranges may indicate invalid test results, the following actions can be taken:

- Verify that the materials are not expired.
- Verify that required maintenance was performed.
- Verify that the assay was performed according to the instruction for use.
- Rerun the assay with fresh quality control samples.

If necessary, contact your local technical support provider or distributor for assistance.

RESULT

Calculation

The iFlash system utilizes a 4 Parameter Logistic Curve fit data reduction method to generate a calibration curve and automatically calculates the analyte concentration of each sample.

The results are given in ng/mL.

Expected Values

A study of iFlash-NSE assay on samples from 150 apparent healthy persons yielded the following result:

< 16.3 ng/mL (95th percentile)

It is recommended that each laboratory establish its own expected reference range for the specific population.

LIMITATIONS

- The iFlash-NSE assay is limited to the determination of NSE in human serum. It has not been validated for use on plasma.
- If the results are inconsistent with clinical evidence, additional testing is suggested to confirm the result.
- For diagnostic purposes, the results should be interpreted in light of the total clinical presentation of the patient, including symptoms and clinical history results.
- Samples containing an apparent NSE level as high as 100000 ng/mL did not exhibit a hook effect in the iFlash-NSE assay.
- The assay is unaffected (difference less than 10%) by icterus (bilirubin≤40 mg/dL), lipemia (triglyceride≤1500 mg/dL) and serum total protein (≤10 g/dL).
- Hemolysis interferes because erythrocytes contain

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

NSE.

- No interference was observed from rheumatoid factors up to a concentration of 2,000 IU/mL.
- No interference was observed from HAMA up to a concentration of 600 ng/mL.
- No interference was observed from ANA up to a concentration of 500 AU/mL.

PERFORMANCE CHARACTERISTICS

Below are the representative performance data, and the results obtained in individual laboratories may differ.

Precision

Precision was determined using iFlash-NSE, clinical samples and controls according to EP05-A3 of CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): test for 5 days in 3 sites, 2 runs per day, 3 replicates per run. The results of the study are shown below:

Sample	Mean (ng/mL)	Repeatability		Reproducibility	
		SD (ng/mL)	%CV	SD (ng/mL)	%CV
1	15.96	0.541	3.39%	1.047	6.56%
2	80.94	2.160	2.67%	3.934	4.86%
3	289.43	7.684	2.65%	13.398	4.63%
QC 1	10.72	0.376	3.51%	0.650	6.07%
QC 2	45.79	1.404	3.07%	2.945	6.43%

Analytical Sensitivity

The limit of blank, limit of detection and limit of quantitation were determined in accordance with the CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP17-A2 requirements.

Limit of Blank = 0.03 ng/mL

Limit of Detection = 0.10 ng/mL

Limit of Quantitation = 0.50 ng/mL

Linearity Range

0.1-400 ng/mL

The linearity was determined in accordance with the CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP6-A requirements.

Analytical Specificity

The analytical specificity of iFlash-NSE assay was evaluated with CYFRA 21-1 and non-specific neuronal enolase.

Analogue	Concentration	Cross Reactivity
CYFRA 21-1	100 μg/L	0.09%
Non-specific neuronal enolase	500 μg/L	0.08 %

The following cancer drugs were tested, no interference with the assay was found.

Drug	Concentration
Adriamycin	75 μg/mL
Cyclophosphamide	1000 μg/mL
Cisplatin	250 μg/mL
5-Fluorouracil	500 μg/mL
Methotrexate	1500 μg/mL
Carboplatin	1000 μg/mL
Paclitaxel	5.5 μg/mL
Etoposide	400 μg/mL
Cytosine arabinoside	30 μg/mL
Tamoxifen	50 μg/mL
Vinblastine sulfate	500 μg/mL
Mitomycin-C	100 μg/mL
CA 12-5	500 U/mL
CA 15-3	500 U/mL
CA 19-9	500 U/mL
HCG	1000 IU/mL
CEA	500 U/mL

Clinical Performance

A comparison of the iFlash-NSE assay (y) with a commercially available NSE assay (x) using clinical samples was performed, and the curve is fitted with linear regression (Passing-Bablok regression).

y = 1.014x + 0.104

T= 0.983

Sample concentration: 0.28-372.2 ng/mL

Number of samples measured: 110

SUMMARY OF SAFETY AND PERFORMANCE

Summary of safety and performance is available at https://ec.europa.eu/tools/eudamed

REFERENCES

1. Genet SAAM, Visser E, et al. Correction of the NSE concentration in hemolyzed serum samples improves its diagnostic accuracy in small-cell lung cancer. Oncotarget. 2020;11(27):2660-68.
2. Zha Z, Li D, et al. Neuron specific enolase promotes tumor metastasis by activating the Wnt/β-catenin pathway in small cell lung cancer. Transl Oncol. 2021;14(4):101039.
3. Xia X, Li K, et al. Predictive value of neuron-specific enolase, neutrophil-to-lymphocyte-ratio and lymph node metastasis for distant metastasis in small cell lung cancer. Clin Respir J. 2020;14(11):1060-6.
4. Huang Z, Xu D, et al. Pro-gastrin-releasing peptide and neuron-specific enolase: useful predictors of response to chemotherapy and survival in patients with small cell lung cancer. Clin Transl Oncol. 2016;18(10):1019-25.
5. Huang L, Zhou JG, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of serum neuron-specific enolase for early small cell lung cancer screening. Oncotarget. 2017;8(38):64358-72.
6. Lee H, Park SD, et al. Algorithm using Neuron-Specific Enolase and Pro-Gastrin-Releasing Peptide to Increase the Diagnostic Accuracy for Small Cell Lung Cancer. Ann Lab Med. 2021;41(3):339-41.
7. Zhou M, Wang Z, et al. Neuron-specific enolase and response to initial therapy are important prognostic factors in patients with small cell lung cancer. Clin Transl Oncol. 2017;19(7):865-73.
8. Tian Z, Liang C, et al. Prognostic value of neuron-specific enolase for small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. World J Surg Oncol. 2020;18(1):116.
9. Liu X, Zhang W, et al. The prognostic value of the serum neuron specific enolase and lactate dehydrogenase in small cell lung cancer patients receiving first-line platinum-based chemotherapy. Medicine (Baltimore). 2017;96(46):e8258.

SHENZHEN YHLO BIOTECH CO., LTD.
Building 1, YHLO Biopark, Baolong 2nd Road, Baolong Subdistrict, Longgang District, Shenzhen, Guangdong, 518116, China
TEL: +86-0755-26473359

EC REP Shanghai International Holding Corp. GmbH (Europe)
Eiffestrasse 80, 20537 Hamburg, Germany

ANNEX A:

EXPLANATION OF ABBREVIATION

Abbreviation	Explanation
REF	Catalogue number
CAL	Calibrator
R	Reagent
Σ	Contains sufficient for <n> tests
SYSTEM	Analyzers/Instruments on which reagents can be used
	Manufacturer
EC REP	Authorized representative in the European Community
	Importer
CE 2797	CE Marking of Conformity with notified body ID number
	Caution
	Consult instructions for use
IVD	*In vitro* diagnostic medical device
LOT	Batch code
CN	Country of manufacture, date of manufacture
UDI	Unique device identifier
	Use-by date
2°C 8°C	Temperature limit (2-8°C)
GHS07	Pictograms for caution
	This way up

ANNEX B:

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Hazardous Component: 0.08% ProClin 300
  (reaction mass of: 5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one [EC no. 247-500-7] and 2-methyl-2H-isothiazol-3-one [EC no. 220-239-6] (3:1))
- Signal word: Warning
- Hazard Statements:
  H317: May cause an allergic skin reaction.
- Precautionary Statements:
  P261: Avoid breathing dust/fume/gas/mist/vapour/spray.
  P280: Wear protective gloves.
  P362+P364: Take off contaminated clothing and wash it before reuse.
  P333+P313: If skin irritation or rash occurs: get medical advice/attention.
  P321: Seek immediate care from a doctor.
  P501: Dispose of contents/container in accordance with local/regional/national/international regulations.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

REF	C86317	C86039	C86039-L
Σ	1×50 Tests/kit	2×50 Tests/kit	2×150 Tests/kit

CE 2797

SYSTEM iFlash 3000-C; iFlash 1800-A; iFlash 1200-A; iFlash 9000-A

IVD *In vitro* diagnostic medical device

Name

iFlash-PCT

BASIC UDI-DI

GMN:692591270050GY

INTENDED USE

The iFlash-PCT assay is a paramagnetic particle chemiluminescent immunoassay (CLIA) for the quantitative determination of procalcitonin (PCT) in human serum and plasma collected from individuals with suspected or confirmed clinical bacterial infections using the automated Chemiluminescence Immunoassay Analyzer. The iFlash-PCT assay is to be used by healthcare professionals or trained personnel in laboratory as an aid in diagnosis and monitoring of clinically bacterial infections together with other clinical methods.

SUMMARY AND EXPLANATION

Procalcitonin (PCT) is the inactive propeptide of calcitonin, which is released by C cells of the thyroid gland, hepatocytes, and peripheral monocytes.[1] Because PCT is decomposed by proteolysis in individuals with a normal metabolism, its level is normally undetectable in healthy people.[2] In severe infections due to bacteria, fungi and parasites as well as in sepsis, PCT serum titres may increase.[3]

Clinical evaluations have shown that PCT is an excellent parameter for below applications:[3,4,5,6]

- Assess the degree of severity and prognostic outcome of systemic infection, sepsis, and multiple organ failure.
- Early diagnosis of bacterial and mycotic infection and sepsis.
- Differential diagnosis between systemic infection and acute inflammatory disease.
- Monitoring high-risk patients for the development of infections, e.g. after surgery or organ transplantation, under immune-suppression, or in patients with multiple trauma.
- Differential diagnosis between bacterial and viral infection.

ASSAY PRINCIPLE

The PCT assay is a sandwich immunoassay using direct chemiluminometric technique.

- Incubation: PCT in the sample reacts with anti-PCT-coated paramagnetic microparticles and acridinium-ester-labeled anti-PCT conjugate to form a sandwich complex.
- Washing: Under magnetic field, magnetic particles are adsorbed to the wall of the reaction vessel, and unbound materials are washed away by the wash buffer.
- Signal triggering and measuring: The pre-trigger and trigger solutions are added to the reaction mixture. The resulting chemiluminescent reaction is measured as relative light units (RLUs).
- A direct relationship exists between the amount of PCT in the sample and the RLUs detected by the iFlash optical system.
- Results are determined via a calibration curve, which is generated by 3-point calibration and a master curve provided from the reagent QR code.

REAGENTS

Component	Specification 1×50 Tests/kit	Specification 2×50 Tests/kit	Specification 2×150 Tests/kit	Content
R1	1 pack, 3.5 mL/pack	2 packs, 3.5 mL/pack	2 packs, 9.1 mL/pack	Anti-PCT antibody-coated paramagnetic microparticles (mouse, 0.12 mg/mL), 3.5 mL/pack; 0.08% ProClin 300 as preservative.
R2	1 pack, 4.0 mL/pack	2 packs, 4.0 mL/pack	2 packs, 8.8 mL/pack	Acridinium-ester-labeled anti-PCT antibody conjugate (mouse, 0.182 μg/mL); 4.0 mL/pack; 0.1% ProClin 300 as preservative.
CAL1	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	Calibrator 1, 1 bottle, lyophilized powder, TRIS buffer with protein stabilizer, 0.05% ProClin 300 as preservative.
CAL2	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	Calibrator 2, 1 bottle, lyophilized powder, PCT (E.coli) in TRIS buffer with protein stabilizer, 0.05% ProClin 300 as preservative.
CAL3	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	Calibrator 3, 1 bottle, lyophilized powder, PCT (E.coli) in TRIS buffer with protein stabilizer, 0.05% ProClin 300 as preservative.

MATERIALS REQUIRED BUT NOT PROVIDED

REF C89999/C89959/C89949, Pre-Trigger Solution (1x): hydrogen peroxide solution.

REF C89998/C89958/C89948, Trigger Solution (1x): sodium hydroxide solution.

REF C89997, Wash Buffer (1x): phosphate buffered saline solution.

REF C80001, Wash Buffer (10x): phosphate buffered saline solution.

REF C6100, Reaction Vessel.

REF ZCC036, PCT Control.

REF CC820, Procalcitonin Control.

INSTRUMENT

1×50 Tests/kit and 2×50 Tests/kit reagents apply to Chemiluminescence Immunoassay Analyzer: iFlash 3000-C, iFlash 1200-A, iFlash 1800-A and iFlash 9000 CLIA Analyzer: iFlash 9000-A.

2×150 Tests/kit reagents apply to iFlash 9000 CLIA Analyzer: iFlash 9000-A.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- No known test method can offer complete assurance that products derived from biological sources (human/animal/microbial) will not transmit infection. Therefore, all biological materials should be considered potentially infectious.
- Exercise the normal precautions required for handling all laboratory reagents.
- Disposal of all waste material should be in accordance with local guidelines.
- Wear gloves when handling specimens or reagents.
- Clean and disinfect all spills of specimens or reagents using a suitable disinfectant.
- Trigger solution contains sodium hydroxide (NaOH) and should be avoided contacting with eyes.
- All laboratory personnel using this product must be appropriately trained in automated immunoassay techniques and use appropriate laboratory and personal protective equipment when handling this kit, and use this product in accordance with the labeling. All laboratory personnel using the assay must also be trained in and be familiar with the interpretation of results of the product.
- For further information on warnings and precautions, see Annex B.
- Any serious incident that has occurred in relation to the device shall be reported to the manufacturer and the competent authority of the Member State in which the user and/or the patient is administrated.
- For material safety data, refer to the Safety Data Sheet (SDS). Please contact the local sales representatives or marketing@szyhlo.com. The SDS will be provided through e-mail upon request.

REAGENT HANDLING

- The reagents should not be used after the stated expiration date.
- Avoid formation of bubbles with all reagents.
- The reagents in the pack are ready for use.
- Each tube of lyophilized powder, as a calibrator, needs adding 1.0 mL deionized water, dissolving for 15 minutes and gently blending for the first time.
- Calibrators should be measured within 30 minutes after dissolving, otherwise preserved as frozen.
- Do not pool reagents within a reagent kit or between reagent kits.
- Prior to loading the iFlash-PCT reagent pack on the system for the first time, resuspend the microparticles by inverting the reagent pack slightly. Visually inspect the bottle to ensure microparticles are resuspended. If microparticles are still sticking to the bottle, continue to invert the bottle until the microparticles are completely resuspended. If the microparticles do not resuspend, do not use.
- For further information on reagent handling precautions during system operation, refer to the iFlash system operating instruction.

STORAGE AND STABILITY

Storage:

- Store at 2-8°C in an upright position.
- The kit may be used immediately after taken out from 2-8°C storage.

Stability:

- Unopened at 2-8°C: up to the stated expiration date.
- Opened at 2-8°C: 56 days.
- Store on-board: 56 days.

SPECIMEN COLLECTION AND PREPARATION

- Serum or plasma (heparin lithium, and heparin sodium) are the recommended samples.
- Ensure that a complete clot formation in serum specimens has occurred prior to centrifugation. For patients undergoing heparin (anticoagulant) treatment, the time for clot formation in serum specimens should be prolonged.
- Centrifuge the specimens.
- Serum, heparin lithium plasma and Heparin sodium plasma can be preserved for 8 hours under 20-25°C; Sample should be kept under 2-8°C if an extension of preserving time is needed. Serum, heparin lithium plasma and Heparin sodium plasma can be preserved for 1 day. Please keep the sample under -20°C if another extension of preserving time is needed.
- Frozen specimens must be mixed thoroughly after thawing.
- The samples are suggested to be frozen for no more than 3 times.
- Transfer only the clarified specimen without the lipemic material if the centrifuged specimen has a lipid layer on top.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

- Centrifuge the specimens prior to test if clotted fibrin and cellular material exist, or after freeze-thawing.
- Ensure that residual fibrin and cellular matter have been removed prior to analysis.
- Use with caution in handling patient specimens to prevent cross-contamination.
- Do not use heat-inactivated samples.
- Ensure that the patient samples, calibrators and controls are at ambient temperature (20-25°C) before measurement.
- Other types of sample collection tubes have not been examined by this method yet.
- The type of sample collection tube should be remained the same throughout the whole evaluation process of patient monitoring or serial sample evaluation.
- The testing performance of samples from human body fluid (except serum/plasma) or autopsy is not yet clarified. The instrument is not able to verify different sample types, so the operator should apply the appropriate sample types to the test.

ASSAY PROCEDURE

- Refer to the system operating instruction or the online help system for detailed information on preparing the system.
- Reagent information are automatically read in via the barcode on the reagent bottles. If the barcode cannot be read, enter the sequence number manually.
- Load the iFlash-PCT reagent. The microparticles must be fully suspended before loading the reagent.
- Before testing, the instrument will automatically resuspend the microparticles to mix well.
- Carry out calibration, if necessary.
- Place the calibrators CAL1, CAL2 and CAL3 in the calibrator rack in the sample zone. Only keep calibrators open during calibration.
- Order calibration, and then order sample test through the iFlash software.
- Load samples 20 μL of sample is needed for each determination in addition to the sample container and system dead volumes).
- Click RUN, the iFlash System performs all the functions automatically and calculates the results.

CALIBRATION

- Traceability: This method has been standardized by the YHLO internal standard for PCT.
- Every iFlash-PCT reagent kit has a QR code label containing the specific information for calibration of the particular reagent lot.
- To perform an iFlash-PCT calibration, test CAL1, CAL2 and CAL3 in duplicate, and the predefined master curve is adapted to the analyzer.
- Once an iFlash-PCT calibration is accepted and stored, all subsequent samples can be tested without further calibration unless:
  - After 56 days when using the same reagent lot.
  - A reagent kit with a new lot number is used.
  - Controls are out of range.
  - Required by pertinent regulations.

MEASURING RANGE

0.03-100 ng/mL. Values below the Lower Limit of Measuring Range are reported as <0.03 ng/mL. Values above the measuring range are reported as >100 ng/mL.

QUALITY CONTROL

For quality control, YHLO Procalcitonin Control, EVER-BLUE PCT Control are recommended. In addition, other commercially available quality control materials with at least two levels of analyte that have been verified by the laboratory can be used.

Controls for different levels should be run individually at least once every 24 hours when the test is in use, once per reagent kit and after every calibration or in accordance with local regulations, guidelines or accreditation requirements and the user's laboratory quality control requirements. Follow the quality control material's instruction for handling and storage. Each laboratory should establish its own target value and acceptable ranges to assure proper performance. Quality control results that fall outside acceptable ranges may indicate invalid test results, the following actions can be taken:

- Verify that the materials are not expired.
- Verify that required maintenance was performed.
- Verify that the assay was performed according to the instruction for use.
- Rerun the assay with fresh quality control samples.

If necessary, contact your local technical support provider or distributor for assistance.

RESULT

The iFlash system utilizes a 4 Parameter Logistic Curve fit data reduction method to generate a calibration curve and automatically calculates the analyte concentration of each sample.

The results are given in ng/mL.

Expected Values:

A study of iFlash-PCT assay on samples from 227 apparently healthy persons of various age groups yielded the following result:

< 0.05 ng/mL (95th percentile)

It is recommended that each laboratory establish its own expected reference range for the specific population.

LIMITATIONS

- For diagnostic purposes, the results should be interpreted in light of the total clinical presentation of the patient, including symptoms, clinical history results.
- Specimens from heparinized patients may be partially coagulated and erroneous results could occur due to

the presence of fibrin.

- If the results are inconsistent with clinical evidence, additional testing is suggested to confirm the result.
- Samples containing an apparent PCT level as high as 500 ng/mL did not exhibit a hook effect in the iFlash PCT assay.
- The assay is unaffected by icterus (bilirubin ≤ 25 mg/dL), hemolysis (hemoglobin ≤ 500 mg/dL), lipemia (Intralipid ≤ 1,800 mg/dL) and total protein (≤ 9 g/dL).
- No interference was observed from rheumatoid factors up to a concentration of 1,000 IU/mL.
- No interference was observed from biotin up to a concentration of 30 ng/mL.
- No interference was observed from HAMA up to a concentration of 600 ng/mL.

PERFORMANCE CHARACTERISTICS

Below are the representative performance data, and the results obtained in individual laboratories may differ.

Precision

The precision of iFlash-PCT was determined using PCT reagents and controls. Three mixing serum with different concentration levels of PCT and two quality control materials were tested using iFlash-PCT.

The repeatability and within-Laboratory precision were determined according to EP5-A3 of CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) requirement which test 20 days with duplicate in each run and two runs per day. The results of the study are shown below:

Sample	Mean	Repeatability		Within-Laboratory Precision	
	(ng/mL)	SD (ng/mL)	%CV	SD (ng/mL)	%CV
1	0.47	0.02	4.50%	0.05	9.79%
2	2.52	0.12	4.80%	0.21	8.44%
3	42.5	1.07	2.52%	1.34	3.15%
QC 1	0.49	0.02	4.29%	0.04	7.42%
QC 2	9.44	0.26	2.76%	0.33	3.45%

The reproducibility was confirmed according to EP5-A3 of CLSI which performed test for 5 days in three sites and the 5 replicates per day per site, and calculating percent coefficient of variation (%CV). The results of the study are shown below:

Sample	Mean (ng/mL)	Reproducibility	
		SD (ng/mL)	%CV
1	0.07	0.009	13.02%
2	0.49	0.03	5.5%
3	47.3	1.25	2.65%
QC 1	0.58	0.03	5.50%
QC 2	10.4	0.61	5.91%

Analytical Sensitivity

The Limit of Blank, Limit of Detection and Limit of Quantitation were determined in accordance with the CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP17-A2 requirements.

Limit of Blank =0.02 ng/mL

Limit of Detection =0.03 ng/mL

Limit of Quantitation =0.05 ng/mL

Analytical Specificity

The cross reaction of iFlash-PCT assay was evaluated. The nonreactive PCT status of each specimen was verified using a commercially available PCT assay.

Analogue	Concentration (ng/mL)	%Cross-reactivity
PTH	3,000	N.D.
Human katacalcin	30	N.D.
Human calcitonin	10	N.D.
Human alpha-CGRP	10000	N.D.
Human beta-CGRP	10000	N.D.

N.D.=not detectable

Method Comparison

A comparison of the iFlash-PCT assay (y) with a commercially available PCT assay (x) using clinical samples was performed, and the curve is fitted with linear regression (Passing-Bablok)

y = 1.006x-0.00194

T = 0.994

SUMMARY OF SAFETY AND PERFORMANCE

Summary of safety and performance is available at https://ec.europa.eu/tools/eudamed

REFERENCES

1. Kondo Y, Umemura Y, Hayashida K, et al. Diagnostic value of procalcitonin and presepsin for sepsis in critically ill adult patients: a systematic review and meta-analysis. J Intensive Care. 2019;7:22.
2. Dai J, Xia B, Wu X. Elevated plasma procalcitonin level predicts poor prognosis of ST elevation myocardial infarction in Asian elderly. Scand J Clin Lab Invest. 2018;78(1-2):49-54.
3. Yunus I, Fasih A, Wang Y. The use of procalcitonin in the determination of severity of sepsis, patient outcomes and infection characteristics. PLoS One. 2018;13(11):e0206527.
4. Hui-Heng L, Jun-Sheng W, Jin-Zhou L, et al. LPS induced PCT production via TLR-4/NF-κB passway:it is the difference of G-/G+ bacteremia rats. Cytokine. 2020;137:155317.
5. Reiner MM, Khoury WE, Canales MB, et al. Procalcitonin as a biomarker for predicting amputation level in lower extremity infections. The Journal of Foot and Ankle Surgery. 2017;56(3):484-91.
6. Mustafić S, Brkić S, Prnjavorac B, et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with sepsis. Medicinski Glasnik. 2018;15(2).

PCT iFlash
Chemiluminescence Immunoassay Analyzer

SHENZHEN YHLO BIOTECH CO., LTD.
Building 1, YHLO Biopark, Baolong 2nd Road, Baolong Subdistrict, Longgang District, Shenzhen, Guangdong, 518116, China
TEL: +86-0755-26473359

EC REP Shanghai International Holding Corp. GmbH (Europe)
Eiffestrasse 80, 20537 Hamburg, Germany

ANNEX A:

Explanation of abbreviation

Abbreviation	Explanation
REF	Catalogue number
CAL	Calibrator
R	Reagent
Σ	Contains sufficient for <n> tests
SYSTEM	Analyzers/Instruments on which reagents can be used
	Manufacturer
EC REP	Authorized representative in the European Community
CE 2797	CE Marking of Conformity with notified body ID number
	Importer
	Caution
	Consult instructions for use
IVD	*In vitro* diagnostic medical device
LOT	Batch code
CN	Country of manufacture, date of manufacture
UDI	Unique device identifier
	Use-by date
2°C 8°C	Temperature limit (2-8°C)
GHS07	Pictograms for caution
	This way up

ANNEX B:

WARNINGS AND PRECAUTIONS (Proclin 300)

- Hazardous Component: 0.1% Proclin 300 (reaction mass of: 5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one [EC no. 247-500-7] and 2-methyl-2H-isothiazol-3-one [EC no. 220-239-6] (3:1))
- Signal word: Warning
- Hazard Statements:

  H317: May cause an allergic skin reaction.

  H412: Harmful to aquatic life with long lasting effects.
- Precautionary Statements:

  P261: Avoid breathing dust/fume/gas/mist/vapour/spray.

  P273: Avoid release to the environment.

  P280: Wear protective gloves.

  P333+P313: If skin irritation or rash occurs: get medical advice/attention.

  P321: Seek immediate care from a doctor.

  P501: Dispose of contents/container in accordance with local/regional/national/international regulations.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

REF C86304 C86305

Σ 2×50 Tests/kit 1×50 Tests/kit

CE 2797

SYSTEM iFlash 3000-C; iFlash 1800-A; iFlash 1200-A; iFlash 9000-A

IVD *In vitro* diagnostic medical device

NAME

iFlash-hs-cTnI

BASIC UDI-DI

GMN:692591270266HR

INTENDED USE

The iFlash-hs-cTnI assay is a paramagnetic particle chemiluminescent immunoassay (CLIA) for the quantitative determination of cardiac troponin I (cTnI) in human serum and plasma collected from individuals suspected or confirmed of myocardial infarction (MI) and cardiac muscle damage using the automated Chemiluminescence Immunoassay Analyzer. The iFlash-hs-cTnI assay is to be used by laboratory professionals as an aid in the diagnosis and monitoring of myocardial infarction and cardiac muscle damage together with other clinical methods.

SUMMARY AND EXPLANATION

Cardiac troponin (cTn) complex consists of three proteins: cTnC: Ca^{2+} binding, cTnT: tropomyosin binding and cTnI: inhibitory subunits, it is a key molecule in the regulation of human cardiac muscle contraction.[1-2] Cardiac troponins are complexed with actin in cardiac myofibrils, with a smaller fraction (3%-6%) soluble in the cytoplasm.[3] The cTnI subunit comprises of a protein N terminus, IT arm, inhibitory and switch peptides and C terminus.[4] There are three distinct tissue-specific isoforms of troponin I identified from skeletal and cardiac muscles and it has a molecular weight of approximately 24000 daltons.[5-6]

Biochemical markers, including total creatine kinase (total CK), creatine kinase-MB (CK-MB), the MB isoforms and myoglobin, as well as the troponins-cardiac troponin T and cardiac troponin I are all used for assessment of the suspected acute myocardial infarction (AMI) patients.[7] Cardiac troponins are more sensitive and specific markers of cardiomyocyte injury than creatine kinase, its myocardial band isoenzyme, and myoglobin. For initial diagnostic purposes, it is not recommended to routinely measure additional biomarkers such as heart-type fatty acid-binding protein or copeptin, in addition to hs-cTn.[8] Although troponins are generally specific for myocardial injury, they are not specific for a particular mechanism of myocardial injury. International guidelines recommend that cTn methods with high-sensitivity performance (hs-cTn) should be preferred for the diagnosis of myocardial injury and infarction.[9]

Any condition (acute or chronic) that injures cardiomyocytes may lead to measurable increases in levels of circulating troponins.[10]

Persistent low-level elevation of cardiac troponin is commonly seen in patients with chronic cardiac conditions, including patients stabilized months after an ACS event and those with chronic ambulatory heart failure.[11,12] Andrews et al observed that cardiac hs-cTnI elevation occurred in patients with all cardiac complications, not just MI, and suggested routine monitoring of cardiac hs-cTnI as an effective and inexpensive way to predict cardiac complications.[13] Studies indicated that cTnT and cTnI detect acute myocardial injury with equal clinical performance in AMI patients classified by WHO criteria and cardiovascular disease (CVD). cTnI demonstrated lower initial sensitivity and higher specificity compared with cTnT. cTnT was increased to higher relative values than cTnI. cTnT was more frequently increased in patients with unstable angina pectoris (UAP) than cTnI.[14,15]

Definition of a High-Sensitivity Assay

The International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Task Force on Clinical Applications of Bio-Markers (IFCC TF-CB) proposed that for an assay to be defined as high-sensitivity (hs), 2 analytical criteria need to be met as follows.[16]

- The %CV at the 99th percentile upper reference limit (URL) should be ≤10%.
- Measurable concentrations should be attainable at a concentration at or above the assay's LoD for >50% of healthy individuals.

Besides, IFCC Committee on Clinical Application of Cardiac Bio-Markers recommend to perform the statistics base on measuring 50% of normal males and 50% normal females individually, not combined.[17]

ASSAY PRINCIPLE

The iFlash-hs-cTnI assay is a sandwich immunoassay using direct chemiluminometric technique.

- Incubation: cTnI in the sample reacts with anti-cTnI antibody-coated paramagnetic microparticles, biotin-labeled anti-cTnI antibody and acridinium-ester-labeled streptavidin to form a sandwich complex.
- Washing: Under the magnetic field, paramagnetic microparticles are adsorbed to the wall of the reaction tube, and the unbound materials are washed away by the wash buffer.
- Signal triggering and measuring: The pre-trigger and trigger solutions are added to the reaction mixture. The resulting chemiluminescent reaction is measured as relative light units (RLUs).
- A direct relationship exists between the amount of cTnI in the sample and the RLUs detected by the iFlash optical system.
- Results are determined from a calibration curve, which is generated by 3-point calibration and a master curve provided via the reagent QR code.

REAGENTS

Component	Specification 2×50 Tests/kit	Specification 1×50 Tests/kit	Content
R1	2 packs, 3.5 mL/pack	1 pack, 3.5 mL/pack	Anti-cTnI antibody-coated paramagnetic microparticles (goat, ~0.25 mg/mL); 0.05% ProClin 300 as preservative.
R2	2 packs, 4.0 mL/pack	1 pack, 4.0 mL/pack	Acridinium-ester-labeled streptavidin (E.coli, ~0.5 μg/mL); 0.05% ProClin 300 as preservative.
R3	2 packs, 4.0 mL/pack	1 pack, 4.0 mL/pack	Biotin-labeled anti-cTnI antibody (mouse, ~0.4 μg/mL) with protein stabilizer (BSA); 0.05% ProClin 300 as preservative.
CAL1	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	Calibrator 1, TRIS buffer with protein stabilizer (BSA), 0.05% ProClin 300 as preservative, lyophilized.
CAL2	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	Calibrator 2, cTnI protein (E.coli) in TRIS buffer with protein stabilizer (BSA), 0.05% ProClin 300 as preservative, lyophilized.
CAL3	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	Calibrator 3, cTnI protein (E.coli) in TRIS buffer with protein stabilizer (BSA), 0.05% ProClin 300 as preservative, lyophilized.

MATERIALS REQUIRED BUT NOT PROVIDED

REF C89999/C89959/C89949, Pre-Trigger Solution (1x): hydrogen peroxide solution.

REF C89998/C89958/C89948, Trigger Solution (1x): sodium hydroxide solution.

REF C89997, Wash Buffer (1x): phosphate buffered saline solution.

REF C80001, Wash Buffer (10x): phosphate buffered saline solution.

REF C6100, Reaction Vessel.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- No known test method can offer complete assurance that products derived from biological sources (human/animal/microbial) will not transmit infection. Therefore, all biological materials should be considered potentially infectious.
- Exercise the normal precautions required for handling all laboratory reagents.
- Disposal of all waste materials should be in accordance with local guidelines.
- Wear gloves when handling specimens or reagents.
- Clean and disinfect all spills of specimens or reagents using a suitable disinfectant.
- Trigger solution contains sodium hydroxide (NaOH) and should be avoided contacting with eyes.
- All laboratory personnel using this product must be appropriately trained in automated immunoassay techniques and use appropriate laboratory and personal protective equipment when handling this kit, and use this product in accordance with the labeling. All laboratory personnel using the assay must also be trained in and be familiar with the interpretation of results of the product.
- For further information on warnings and precautions, see Annex B.
- Any serious incident that has occurred in relation to the device shall be reported to the manufacturer and the competent authority of the Member State in which the user and/or the patient is administrated.
- For material safety data, refer to the Safety Data Sheet (SDS). Please contact the local sales representatives or marketing@szyhlo.com. The SDS will be provided through e-mail upon request.

REAGENT HANDLING

- The reagents should not be used after the stated expiration date.
- Avoid formation of bubbles with all reagents.
- The reagents in the pack are ready for use.
- Carefully dissolve the content of each bottle of calibrator by adding exactly 1.0 mL of distilled or deionized water. Remain standing-up and closed for 15 minutes to reconstitute. Mix thoroughly and avoid bubble formation.
- Calibrators should be measured within 30 minutes after being dissolved, otherwise preserved as frozen.
- Stability of reconstituted calibrator:

  2-8°C: 8 hours;

  20-25°C: 2 hours;

  -20°C: 28 days;

  Freeze-thaw: no more than once.
- Do not pool reagents within a reagent kit or between reagent kits.
- Prior to loading the iFlash-hs-cTnI reagent pack on the system for the first time, resuspend the microparticles by inverting the reagent pack slightly. Visually inspect the bottle to ensure microparticles are resuspended. If microparticles are still sticking to the bottle, continue to invert the bottle until the microparticles are completely resuspended. If the microparticles do not resuspend, do not use.
- For further information on reagent handling precautions during system operation, refer to the iFlash system operating instruction.

STORAGE AND STABILITY

Storage

- Store at 2-8°C in an upright position.
- The kit should be used immediately after taken out from 2-8°C storage.
- The reagent should be avoided from frozen.

Stability

- Unopened at 2-8°C: up to the stated expiration date.
- Opened at 2-8°C: 28 days.
- Store on-board: 28 days.

SPECIMEN COLLECTION AND PREPARATION

- Serum and plasma (lithium heparin, sodium heparin and K_2-EDTA) are the recommended samples.
- Ensure that a complete clot formation in serum specimens has occurred prior to centrifugation. For patients undergoing heparin (anticoagulant) treatment, the time for clot formation in serum specimens should be prolonged.
- Centrifuge the specimens.
- Specimens can be preserved at room temperature (20-25°C) for 8 hours.
- Specimens can be preserved at 2-8°C for 48 hours.
- Specimens can be preserved at -20°C for 6 months.
- Frozen specimens must be mixed thoroughly after thawing.
- The samples are suggested to be frozen for no more than once.
- Transfer only the clarified specimen without the lipemic material if the centrifuged specimen has a lipid layer on top.
- Centrifuge the specimens prior to test if clotted fibrin and cellular material exist, or after freeze-thawing.
- Ensure that residual fibrin and cellular matter have been removed prior to analysis.
- Use with caution in handling patient specimens to prevent cross-contamination.
- Do not use heat-inactivated samples.
- Ensure that the patient samples, calibrators and controls are at ambient temperature (20-25°C) before measurement.
- Other types of sample collection tubes have not been examined by this method yet.
- The type of sample collection tube should be remained the same throughout the whole evaluation process of patient monitoring or serial sample evaluation.
- The testing performance of samples from human body fluid (except serum/plasma) or autopsy is not yet clarified. The instrument is not able to verify different sample types, so the operator should apply the appropriate sample types to the test.

ASSAY PROCEDURE

- Refer to the system operating instruction or the online help system for detailed information on preparing the system.
- Reagent information are automatically read in via the barcode on the reagent bottles. If the barcode cannot be read, enter the sequence number manually.
- Load the iFlash-hs-cTnI reagent. The microparticles must be fully suspended before the reagent is loaded.
- Before testing, the instrument will automatically resuspend the microparticles to mix well.
- Carry out calibration, if necessary.
- Place the calibrators CAL1, CAL2 and CAL3 in the calibrator rack in the sample zone. Only keep calibrators open during calibration.
- Order calibration, and then order sample test through the iFlash software.
- Load samples (100 μL of sample is needed for each determination in addition to the sample container and system dead volumes).
- Click RUN, the iFlash system performs all the functions automatically and calculates the results.

CALIBRATION

- Traceability: This method has been standardized by the YHLO internal standard for cTnI.
- Every iFlash-hs-cTnI reagent kit has a QR code label containing the specific information for calibration of the particular reagent lot.
- To perform an iFlash-hs-cTnI calibration, test CAL1, CAL2 and CAL3 in duplicate, and the predefined master curve is adapted to the analyzer.
- Once an iFlash-hs-cTnI calibration is accepted and stored, all subsequent samples can be tested without further calibration unless:
  - After 28 days when using the same reagent lot.
  - A reagent kit with a new lot number is used.
  - Controls are out of range.
  - Required by pertinent regulations.

MEASURING RANGE

0.6-50,000 ng/L

Values below the lower limit of measuring range are reported as <0.6 ng/L. Values above the upper limit of measuring range are reported as >50,000 ng/L.

DILUTION

Samples with cTnI concentrations above the measuring range can be diluted with sample diluent. The maximum dilution ratio is 1:10, the recommended dilution ratio is 1:5, either automatically by the analyzer or manually.

After manual dilution, multiply the result by the dilution factor.

After dilution by the analyzer, the software automatically takes the dilution into account when calculating the sample concentration.

QUALITY CONTROL

Quality control materials should be run as single determinations at least once every 24 hours when the test is in use, once per reagent kit and after every calibration. Using commercially available quality control materials that cover at least two levels of analyte. Follow manufacturer's instructions for reconstitution and storage. Each laboratory should establish mean values and acceptable ranges to assure proper performance. Quality control results that do not fall within acceptable ranges may indicate invalid test results.

RESULT

Calculation

The iFlash system utilizes a 4 Parameter Logistic Curve fit data reduction method to generate a calibration curve and

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

automatically calculates the analyte concentration of each sample.

The results are given in ng/L.

Alternate Result Unit

Conversion formula:

(Concentration in Test Result Unit) x (Conversion factor) = (Concentration in Alternate Result Unit)

Test Result Unit	Conversion Factor	Alternate Result Unit
ng/L	1	pg/mL

Expected Values

A study of iFlash-hs-cTnI assay on samples from 878 apparently healthy persons (age range: 20-89 years), using a non-parametric approach, the 99th percentile of the measurement results was statistically analyzed yielded the following result:

Population	N	99th percentile (ng/L)
Female	442	11.1 ng/L
Male	436	18.5 ng/L
Overall	878	16.8 ng/L

It is recommended that each laboratory establish its own expected reference range for the specific population.

LIMITATIONS

- The iFlash-hs-cTnI assay is limited to the determination of cTnI in human serum or plasma (lithium heparin, sodium heparin and K_2-EDTA). It has not been validated for use on plasma with other types of anticoagulants.
- If the results are inconsistent with clinical evidence, additional testing is suggested to confirm the result.
- For diagnostic purposes, the results should be interpreted in light of the total clinical presentation of the patient, including symptoms and clinical history results.
- Samples containing an apparent cTnI level as high as 500,000 ng/L did not exhibit a hook effect in the iFlash-hs-cTnI assay.
- The assay is unaffected (difference within ±10%) by icterus (bilirubin≤ 20 mg/dL), hemolysis (hemoglobin≤ 1000 mg/dL), lipemia (triglyceride≤ 2000 mg/dL), and serum total protein (≤ 10 g/dL).
- No interference was observed from rheumatoid factors up to a concentration of 2000 IU/mL.
- No interference was observed from HAMA up to a concentration of 600 ng/mL.
- No interference was observed from ANA up to a concentration of 500 AU/mL.

PERFORMANCE CHARACTERISTICS

- Below are the representative performance data, and the results obtained in individual laboratories may differ.

Precision

Precision was determined using iFlash-hs-cTnI, clinical samples and controls according to EP05-A3 of CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): test for 20 days in 3 sites, 2 runs per day, 2 replicates per run. The results of the study are shown below:

Sample	Mean (ng/L)	Repeatability		Reproducibility	
		SD (ng/L)	CV	SD (ng/L)	CV
L	18.2	0.531	2.92%	0.770	4.23%
M	1305.4	23.181	1.78%	44.000	3.37%
H	35895.5	593.002	1.65%	1122.708	3.13%
QC 1	6.3	0.262	4.16%	0.394	6.26%
QC 2	21.4	0.583	2.72%	0.885	4.14%
QC 3	36806.8	700.899	1.90%	1296.522	3.52%

Detection Capability

The Limit of Blank (LoB), Limit of Detection (LoD) and Limit of Quantitation (LoQ) were determined in accordance with the CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP17-A2 requirements. Testing was performed using 4 instruments and 3 reagent lots. The LoQ, LoB, and LoD were determined for each of 12 reagent lot and instrument combinations.

Limit of Quantitation

The iFlash-hs-cTnI is designed to have a LoQ of ≤ 1.0 ng/L at 20% CV and LoQ of ≤ 2.0 ng/L at 10% CV.

The observed LoQ for the iFlash-hs-cTnI ranged from 0.6 to 0.9 ng/L at 20% CV, and the observed LoQ ranged from 1.5 to 1.9 ng/L at 10% CV across the 12 reagent lot/instrument combinations.

Limit of Blank, Limit of Detection

The iFlash-hs-cTnI is designed to have a LoB of ≤ 0.3 ng/L, the observed LoB ranged from 0.1 to 0.3 ng/L across the 12 reagent lot/instrument combinations;

The iFlash-hs-cTnI is designed to have a LoD of ≤ 0.6 ng/L the observed LoD ranged from 0.4 to 0.6 ng/L across the 12 reagent lot/instrument combinations.

Linearity Range

2-50,000 ng/L

The linearity was determined in accordance with the CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP6-A requirements.

Analytical Specificity

The analytical specificity of iFlash-hs-cTnI assay was evaluated with cTnC, cTnT, sTnI and sTnT.

Analogue	Concentration	Cross Reactivity
cTnC	1000 ng/mL	<0.01%
cTnT	1000 ng/mL	<0.01%
sTnI	1000 ng/mL	<0.01%
sTnT	1000 ng/mL	<0.01%

The following drugs were tested, no interference with the assay was found.

Drug	Concentration
Phenylbutazone	400 μg/mL
Aspirin	1000 μg/mL
Acetaminophen	200 μg/mL
Ibuprofen	500 μg/mL
N-acetylcysteine	150 μg/mL
Methyldopa	25 μg/mL
Theophylline	60 μg/mL
Metformin	12 μg/mL
Isosorbide dinitrate	6 μg/mL
Rifampicin	48 μg/mL
Tetracycline hydrochloride	24 μg/mL
Cefoxitin	6600 μg/mL
Cyclosporine	2 μg/mL
Metronidazole	125 μg/mL
Ascorbic acid	60 μg/mL
Ampicillin-Na	100 μg/mL
Levodopa	20 μg/mL
Allopurinol	400 μg/mL
Cinnarizine	400 μg/mL
Clopidogrel	75 μg/mL
Erythromycin	200 μg/mL
Low MW heparin	30 U/mL
Methylprednisolone	40 μg/mL
Warfarin	100 μg/mL
Simvastatin	20 μg/mL
Valsartan	120 μg/mL
Metoprolol	20 μg/mL

High-Sensitivity Determination

The iFlash-hs-cTnI assay meets the definition of IFCC TF-CB of a high-sensitivity troponin assay.[16]

- The iFlash-hs-cTnI have an female, male and overall imprecision (CV) at the 99th percentile value of 11.1 ng/L, 18.5 ng/L, 16.8 ng/L are 3.50%, 2.57% and 2.73% respectively.
- In the female, male and overall healthy populations used to determine the 99th percentile value, the proportion of cTnI concentration ≥ LoD (0.6 ng/L) is 90.50%, 96.56% and 93.51% respectively.

Clinical Performance

A comparison of the iFlash-hs-cTnI assay (y) with a commercially available hs-cTnI assay (x) using clinical samples was performed, and the curve is fitted with linear regression (Passing-Bablok regression).

y = 1.015x - 1.922

T = 0.952

Sample concentration: 5.4-47,498.7 ng/L

Number of samples measured: 161

SUMMARY OF SAFETY AND PERFORMANCE

Summary of safety and performance is available at https://ec.europa.eu/tools/eudamed

REFERENCES

1. Lindert S, Cheng Y, et al. Effects of HCM cTnI mutation R145G on troponin structure and modulation by PKA phosphorylation elucidated by molecular dynamics simulations. Biophys J. 2015;108(2):395-407.
2. Y. Cheng, S. Lindert, et al, Effects of cardiac troponin I mutation P83S on contractile properties and the modulation by PKA-mediated phosphorylation, J. Phys. Chem. B 120 (33) (2016) 8238-53.
3. Apple FS. Tissue specificity of cardiac troponin I, cardiac troponin T and creatine kinase-MB. Clin Chim Acta. 1999;284(2):151-9.
4. P.D. Stenson, M. Mort, et al, The human gene mutation database: building a comprehensive mutation repository for clinical and molecular genetics, diagnostic testing and personalized genomic medicine, Hum. Genet. 133 (1) (2014) 1-9.
5. Mair J, Wagner I, et al. Cardiac troponin I to diagnose myocardial injury. Lancet. 1993;341(8848):838-9.
6. Leszyk J, Dumaswala R, et al. Amino acid sequence of bovine cardiac troponin I. Biochemistry. 1988;27(8):2821-7.
7. Christenson RH, Newby LK, et al. Cardiac markers in the assessment of acute coronary syndromes. Md Med J. 1997.
8. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J. 2021 Apr 7;42(14):1289-1367. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575. Erratum in: Eur Heart J. 2021;42(19):1908.
9. Clerico A, Zaninotto M, et al. Harmonization of two hs-cTnI methods based on recalibration of measured quality control and clinical samples. Clin Chim Acta. 2020 Nov;510:150-6.
10. de Lemos JA. Increasingly sensitive assays for cardiac troponins: a review. JAMA. 2013;309(21):2262-9.
11. Eggers KM, Lagerqvist B, et al. Pathophysiologic mechanisms of persistent cardiac troponin I elevation in stabilized patients after an episode of acute coronary syndrome. Am Heart J. 2008;156(3):588-94.
12. Sato Y, Yamada T, et al. Persistently increased serum concentrations of cardiac troponin t in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy are predictive of adverse outcomes. Circulation. 2001;103(3):369-74.
13. Andrews N, Jenkins J, et al. Using postoperative cardiac hs-cTnI (cTi) levels to detect myocardial ischaemia in patients undergoing vascular surgery. Cardiovasc Surg. 2001;9(3):254-65.
14. Welsh P, Preiss D, et al. Cardiac Troponin T and Troponin I in the General Population. Circulation. 2019;139(24):2754-64.
15. Hetland O, Dickstein K. Cardiac troponins I and T in patients with suspected acute coronary syndrome: a comparative study in a routine setting. Clin Chem. 1998;44(7):1430-6.
16. Wu AHB, Christenson RH, Greene DN, et al. Clinical Laboratory Practice Recommendations for the Use of Cardiac Troponin in Acute Coronary Syndrome: Expert Opinion from the Academy of the American Association for Clinical Chemistry and the Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Clin Chem. 2018;64(4):645-55.
17. Apple FS, Fantz CR, Collinson PO. IFCC Committee on Clinical Application of Cardiac Bio-Markers. Implementation of High-Sensitivity and Point-of-Care Cardiac Troponin Assays into Practice: Some Different Thoughts. Clin Chem. 2021;67(1):70-8.

SHENZHEN YHLO BIOTECH CO., LTD.
Building 1, YHLO Biopark, Baolong 2nd Road, Baolong Subdistrict, Longgang District, Shenzhen, Guangdong, 518116, China
TEL: +86-0755-26473359

EC REP Shanghai International Holding Corp. GmbH (Europe)
Eiffestrasse 80, 20537 Hamburg, Germany

ANNEX A: EXPLANATION OF ABBREVIATION

Abbreviation	Explanation
REF	Catalogue number
CAL	Calibrator
R	Reagent
Σ	Contains sufficient for <n> tests
SYSTEM	Analyzers/Instruments on which reagents can be used
	Manufacturer
EC REP	Authorized representative in the European Community
	Importer
CE 2797	CE Marking of Conformity with notified body ID number
	Caution
	Consult instructions for use
IVD	*In vitro* diagnostic medical device
LOT	Batch code
CN	Country of manufacture, date of manufacture
UDI	Unique device identifier
	Use-by date
2℃ 8℃	Temperature limit (2-8°C)
GHS07	Pictograms for caution
	This way up

ANNEX B: WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Hazardous Component: 0.05% ProClin 300
  (reaction mass of: 5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one [EC no. 247-500-7] and 2-methyl-2H-isothiazol-3-one [EC no. 220-239-6] (3:1))
- Signal word: Warning
- Hazard Statements:
  H317: May cause an allergic skin reaction.
- Precautionary Statements:
  P261: Avoid breathing dust/fume/gas/mist/vapour/spray.
  P280: Wear protective gloves.
  P362+P364: Take off contaminated clothing and wash it before reuse.
  P333+P313: If skin irritation or rash occurs: get medical advice/attention.
  P321: Seek immediate care from a doctor.
  P501: Dispose of contents/container in accordance with local/regional/national/international regulations.

CHANGE HISTORY

Revision	Date	Change Summary
02	2023-03-27	1. Add Basic UDI-DI; 2. Add Clinical Performance section; 3. Add authorized representative information; 4. Update related symbols and corresponding explanation; 5. Add SUMMARY OF SAFETY AND PERFORMANCE.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

REF	C88003G-S	C88003G	C88003G-L
Σ	1×50 Tests/kit	2×50 Tests/kit	2×150 Tests/kit

CE 2797

SYSTEM iFlash 3000-C; iFlash 1800-A; iFlash 1200-A; iFlash 9000-A

IVD *In vitro* diagnostic medical device

NAME

iFlash-Mycoplasma pn. IgG

BASIC UDI-DI

GMN:692591270093HJ

INTENDED USE

The iFlash-Mycoplasma pn. IgG assay is a paramagnetic particle chemiluminescent immunoassay (CLIA) for the quantitative determination of IgG antibodies to Mycoplasma Pneumoniae (Mycoplasma pn.) in human serum and plasma collected from individuals suspected of mycoplasma pneumonia using the automated Chemiluminescence Immunoassay Analyzer. The iFlash-Mycoplasma pn. IgG assay is to be used by laboratory professionals as an aid in diagnosis of mycoplasma pneumonia together with other clinical methods.

SUMMARY AND EXPLANATION

Mycoplasma is the smallest and simplest self limiting bacteria.[1] It belongs to the class Mollicutes and family Mycoplasmataceae. Mycoplasma pneumoniae (MP) is a common respiratory pathogen that produces diseases of varied severity ranging from mild upper respiratory tract infection to severe atypical pneumonia.[2] MP infection is transmitted via aerosols from person to person. The prevalence of infection with MP is widely underestimated, as most patients infected with MP are seldom symptomatic and they rarely seek medical attention.[2,3] In most studies, 10-30% of cases of community-acquired pneumonia are due to MP. It is an atypical respiratory bacteria causing CAP in children and adults of all ages.[4,5]

Serology has historically been the most common laboratory means for diagnosis of Mycoplasma pneumoninae infections. The use of various immunoglobulin classes (IgG, IgM and IgA) is important for the serodiagnosis of mycoplasma pneumonina infections. The gold standard for serological diagnosis is a four-fold change in antibody titers over time (IgM antibody titers rise earlier than IgG antibodies).[3] MP IgM appears at the 1st week, and achieves the peak at 3 weeks after MP infection. MP IgM positive is of important reference significance for the early or acute diagnosis of MP infection, especially in children, but IgM is difficult to detect in adults.[6,7] MP IgM may persist for up to a year after infection, while IgA might be useful to detect current infection, possibly in combination with IgM.[8-12] Owing to the potential lack of an IgM response in adults re-infected with mycoplasma pneumonia, the IgG level is particularly important for the diagnosis of MP reinfection.[13,14]

Determination of IgG antibodies is valuable for demonstrating past or recent infection if paired sera are used (acute and convalescent specimens).[15]

ASSAY PRINCIPLE

The iFlash-Mycoplasma pn. IgG assay is an indirect immunoassay using direct chemiluminometric technique.

- 1st incubation: Prediluted sample is incubated with Mycoplasma pn. IgG antigen coated paramagnetic microparticles. Mycoplasma pn. IgG in the sample binds to the Mycoplasma pn. IgG antigen coated particles and forms an antigen-antibody complex.
- Washing: Under the magnetic field, magnetic particles are adsorbed to the wall of the reaction vessel, and the unbound materials are washed away by the wash buffer.
- 2nd incubation: Acridinium-ester-labeled mouse anti-human IgG is added and forms a new complex.
- Repeat the previous washing step.
- Signal triggering and measuring: The pre-trigger and trigger solutions are added to the reaction mixture. The resulting chemiluminescent reaction is measured as relative light units (RLUs).
- A direct relationship exists between the amount of Mycoplasma pn. IgG in the sample and the RLUs detected by the iFlash optical system.
- Results are determined via a calibration curve, which is generated by 3-point calibration and a master curve provided from the reagent QR code.

REAGENTS

Component	Specification 1×50 Tests/kit	Specification 2×50 Tests/kit	Specification 2×150 Tests/kit	Content
R1	1 pack, 3.5 mL/pack	2 packs, 3.5 mL/pack	2 packs, 8.5 mL/pack	Mycoplasma pn. antigen-coated paramagnetic microparticle (E.coli, 0.1 mg/mL), 0.1% ProClin 300 as preservative.
R2	1 pack, 6.5 mL/pack	2 packs, 6.5 mL/pack	2 packs, 15.3 mL/pack	Acridinium-ester-labeled mouse anti-human IgG antibody conjugate (mouse, 0.042 μg/mL), 0.05% ProClin 300 as preservative.
R3	1 pack, 6.5 mL/pack	2 packs, 6.5 mL/pack	2 packs, 15.3 mL/pack	Sample diluent (for predilution), PBS buffer, 0.05% ProClin 300 as preservative.
CAL1	1 bottle, 1.0 mL /bottle	1 bottle, 1.0 mL /bottle	1 bottle, 1.0 mL /bottle	Calibrator 1, TRIS buffer with protein stabilizer (BSA), 0.05% ProClin 300 as preservative.
CAL2	1 bottle, 1.0 mL /bottle	1 bottle, 1.0 mL /bottle	1 bottle, 1.0 mL /bottle	Calibrator 2, Mycoplasma pn. IgG (mammalian cell) in TRIS buffer with protein stabilizer (BSA), 0.05% ProClin 300 as preservative.
CAL3	1 bottle, 1.0 mL /bottle	1 bottle, 1.0 mL /bottle	1 bottle, 1.0 mL /bottle	Calibrator 3, Mycoplasma pn. IgG (mammalian cell) in TRIS buffer with protein stabilizer (BSA), 0.05% ProClin 300 as preservative.

MATERIALS REQUIRED BUT NOT PROVIDED

REF C89999/C89959/C89949, Pre-Trigger Solution (1x): hydrogen peroxide solution.

REF C89998/C89958/C89948, Trigger Solution (1x): sodium hydroxide solution.

REF C89997, Wash Buffer (1x): phosphate buffered saline solution.

REF C80001, Wash Buffer (10x): phosphate buffered saline solution.

REF C6100, Reaction Vessel.

REF ZCC020, Mycoplasma pn. IgG Control.

REF CC847, M. Pneumoniae IgG Control.

INSTRUMENT

1×50 Tests/kit and 2×50 Tests/kit reagents apply to Chemiluminescence Immunoassay Analyzer: iFlash 3000-C, iFlash 1200-A, iFlash 1800-A and iFlash 9000 CLIA Analyzer: iFlash 9000-A.

2×150 Tests/kit reagents apply to iFlash 9000 CLIA Analyzer: iFlash 9000-A.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- No known test method can offer the complete assurance that products derived from biological sources (human/animal/microbial) will not transmit infection. Therefore, all biological materials should be considered potentially infectious.
- Exercise the normal precautions required for handling all laboratory reagents.
- Disposal of all waste material should be in accordance with local guidelines.
- Wear gloves when handling specimens or reagents.
- Clean and disinfect all spills of specimens or reagents using a suitable disinfectant.
- Trigger solution contains sodium hydroxide (NaOH) and should be avoided contacting with eyes.
- All laboratory personnel using this product must be appropriately trained in automated immunoassay techniques and use appropriate laboratory and personal protective equipment when handling this kit, and use this product in accordance with the labeling. All laboratory personnel using the assay must also be trained in and be familiar with the interpretation of results of the product.
- For further information on warnings and precautions, see Annex B.
- Any serious incident that has occurred in relation to the device shall be reported to the manufacturer and the competent authority of the Member State in which the user and/or the patient is administrated.
- Safety data sheet refers to the Safety Data Sheet (SDS). Please contact the local sales representatives or marketing@szyhlo.com. The SDS will be provided through e-mail upon request.

REAGENT HANDLING

- The reagents should not be used after the stated expiration date.
- Avoid the formation of bubbles with all reagents.
- The reagents and calibrators in the pack are ready to use.
- Close the bottles of calibrators right after calibration and store at 2-8°C.
- Do not pool reagents within a reagent kit or between reagent kits.
- Prior to loading the iFlash-Mycoplasma pn. IgG reagent pack on the system for the first time, resuspend the microparticles by inverting the reagent pack slightly. Visually inspect the bottle to ensure microparticles are resuspended. If microparticles are still sticking to the bottle, continue to invert the bottle until the microparticles are completely resuspended. If the microparticles do not resuspend, do not use.
- For further information on reagent handling precautions during system operation, refer to the iFlash system operating instruction.

STORAGE AND STABILITY

Storage

- Store at 2-8°C in an upright position.
- The kit should be used immediately after taken out from 2-8°C storage.
- The reagent should be avoided from frozen.

Stability

- Unopened at 2-8°C: up to the stated expiration date.
- Opened at 2-8°C: 28 days.
- Store on-board: 28 days.

SPECIMEN COLLECTION AND PREPARATION

- Serum or plasma (lithium heparin, sodium heparin and K_2-EDTA) are the recommended samples.
- Ensure that a complete clot formation in serum specimens has occurred prior to centrifugation. For patients undergoing heparin (anticoagulant) treatment, the time for clot formation in serum specimens should be prolonged.
- Centrifuge the specimens.
- Specimens can be preserved at room temperature (20-25°C) for 8 hours.
- Specimens can be preserved at 2-8°C for 7 days.
- Specimens can be preserved at -20°C for 90 days.
- Frozen specimens must be mixed thoroughly after thawing.
- The samples are suggested to be frozen for no more than 3 times.
- Transfer only the clarified specimen without the lipemic material if the centrifuged specimen has a lipid layer on top.
- Centrifuge the specimens prior to test if clotted fibrin and cellular material exist, or after freeze-thawing.
- Ensure that residual fibrin and cellular matter have been removed prior to analysis.
- Use with caution in handling patient specimens to prevent cross-contamination.
- Do not use heat-inactivated samples.
- Ensure that the patient samples, calibrators and controls are at ambient temperature (20-25°C) before measurement.
- Other types of sample collection tubes have not been examined by this method yet.
- The type of sample collection tube should be remained the same throughout the whole evaluation process of patient monitoring or serial sample evaluation.
- The testing performance of samples from human body fluid (except serum/plasma) or autopsy is not yet clarified. The instrument is not able to verify different sample types, so the operator should apply the appropriate sample types to the test.

ASSAY PROCEDURE

- Refer to the system operating instruction or the online help system for detailed information on preparing the system.
- Reagent information are automatically read in via the barcode on the reagent bottles. If the barcode cannot be read, enter the sequence number manually.
- Load the iFlash-Mycoplasma pn. IgG reagent. The microparticles must be fully suspended before the reagent is loaded.
- Before testing, the instrument will automatically resuspend the microparticles to mix well.
- Carry out calibration, if necessary.
- Place the calibrators CAL1, CAL2 and CAL3 in the calibrator rack in the sample zone. Only keep calibrators open during calibration.
- Order calibration, and then order sample test through the iFlash software.
- Load samples (5 μL of sample is needed for each determination in addition to the sample container and system dead volumes).
- Click RUN, the iFlash system performs all the functions automatically and calculates the results.

CALIBRATION

- Traceability: This assay has been standardized by the YHLO internal standard for Mycoplasma pn. IgG
- Every iFlash-Mycoplasma pn. IgG reagent kit has a QR code label containing the specific information for calibration of the particular reagent lot.
- To perform an iFlash-Mycoplasma pn. IgG calibration, test CAL1, CAL2 and CAL3 in duplicate, and the predefined master curve is adapted to the analyzer.
- Once an iFlash-Mycoplasma pn. IgG calibration is accepted and stored, all subsequent samples can be tested without further calibration unless:
  - After 28 days when using the same reagent lot.
  - A reagent kit with a new lot number is used.
  - Controls are out of range.
  - Required by pertinent regulations.

MEASURING RANGE

2-800 AU/mL

Values below the lower limit of measuring range are reported as <2 AU/mL. Values above the upper limit of measuring range are reported as >800 AU/mL.

DILUTION

Samples with Mycoplasma pn. IgG concentrations above the measuring range can be diluted with sample diluent. The maximum dilution ratio is 1:5, either automatically by the analyzer or manually.

After manual dilution, multiply the result by the dilution factor.

After dilution by the analyzer, the software automatically takes the dilution into account when calculating the sample concentration.

QUALITY CONTROL

For quality control, YHLO M. Pneumoniae IgG Control, EVER-BLUE Mycoplasma pn. IgG Control are recommended. In addition, other commercially available quality control materials with at least two levels of analyte that have been verified by the laboratory can be used.

Controls for different levels should be run individually at least once every 24 hours when the test is in use, once per reagent kit and after every calibration or in accordance with local regulations, guidelines or accreditation requirements and the user's laboratory quality control requirements. Follow the quality control material's instruction for handling and storage. Each laboratory should establish its own target value and acceptable ranges to assure proper performance. Quality control results that fall outside acceptable ranges may indicate invalid test results, the following actions can be taken:

- Verify that the materials are not expired.
- Verify that required maintenance was performed.
- Verify that the assay was performed according to the instruction for use.
- Rerun the assay with fresh quality control samples.

If necessary, contact your local technical support provider

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

or distributor for assistance.

RESULT

Calculation

The iFlash system utilizes a 4 Parameter Logistic Curve fit data reduction method to generate a calibration curve and automatically calculates the analyte concentration of each sample.

The results are given in AU/mL.

Expected Values

A study was conducted on samples from 200 patients confirmed with Mycoplasma pn. IgG positive and 200 healthy individuals, ROC curve method was used to analyze the test results and the cut-off value of iFlash-Mycoplasma pn. IgG was determined as 30 AU/mL.

Interpretation of Results

Cut-off value: 30 AU/mL

Nonreactive: <24 AU/mL;

Equivocal: 24-36 AU/mL;

Reactive: ≥36 AU/mL.

Individuals with nonreactive results are presumed to be not infected with Mycoplasma pn. IgG and susceptible to primary infection.

Samples with indeterminate result should be retested. In case the result is still indeterminate, a second sample should be collected within an appropriate period of time (e.g. 2 weeks).

A reactive result indicates past or acute infection. Such individuals are potentially at risk of transmitting Mycoplasma pn. infection.

It is recommended that each laboratory establishes its own expected reference range for the specific population.

LIMITATIONS

- The iFlash-Mycoplasma pn. IgG assay is limited to the determination of Mycoplasma pn. IgG in human serum or plasma (lithium heparin, sodium heparin and K_2-EDTA). It has not been validated for use on plasma with other types of anticoagulants.
- If the results are inconsistent with clinical evidence, additional testing is suggested to confirm the result.
- For diagnostic purposes, the results should be interpreted in light of the total clinical presentation of the patient, including symptoms and clinical history results.
- Samples containing an apparent Mycoplasma pn. IgG level as high as 4000 AU/mL did not exhibit a hook effect in the iFlash-Mycoplasma pn. IgG assay.
- The assay is unaffected (difference less than 10%) by icterus (bilirubin≤30 mg/dL), hemolysis (hemoglobin≤1500 mg/dL), lipemia (triglyceride≤1500 mg/dL) and serum total protein (≤12 g/dL).
- No interference was observed from rheumatoid factors up to a concentration of 2000 IU/mL.
- No interference was observed from HAMA up to a concentration of 500 ng/mL.
- No interference was observed from ANA up to a concentration of 500 AU/mL.
- No interference was observed from total IgG up to a concentration of 7 g/dL.
- No interference was observed from total IgM up to a concentration of 0.4 g/dL.

PERFORMANCE CHARACTERISTICS

Below are the representative performance data, and the results obtained in individual laboratories may differ.

Precision

Precision was determined using iFlash-Mycoplasma pn. IgG, clinical samples and controls according to EP05-A3 of CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): test for 20 days in 3 sites, 2 runs per day, 2 replicates per run. The results of the study are shown below:

Sample	Mean (AU/mL)	Repeatability		Reproducibility	
		SD (AU/mL)	%CV	SD (AU/mL)	%CV
1	13.56	0.378	2.79%	0.569	4.20%
2	33.45	0.806	2.41%	1.309	3.91%
3	611.09	8.536	1.40%	17.330	2.84%
QC 1	7.21	0.196	2.72%	0.300	4.16%
QC 2	57.07	1.448	2.54%	1.992	3.49%

Analytical Sensitivity

The limit of blank, limit of detection and limit of quantitation were determined in accordance with the CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP17-A2 requirements.

Limit of Blank = 1.5 AU/mL

Limit of Detection = 2 AU/mL

Limit of Quantitation = 2.5 AU/mL

Linearity Range

2-800 AU/mL

The linearity was determined in accordance with the CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP6-A requirements.

Analytical Specificity

The analytical specificity of iFlash-Mycoplasma pn. IgG assay was evaluated with Mycoplasma pneumoniae IgM, ureaplasma urealyticum IgG, Mycoplasma genitalium IgG, Mycoplasma hominis IgG, Chlamydia pneumoniae IgG, Streptococcus pneumoniae IgG, Haemophilus influenzae IgG, Klebsiella pneumoniae IgG, Staphylococcus aureus IgG, Mycobacterium tuberculosis IgG, Legionella pneumophila IgG, Pseudomonas aeruginosa IgG, Bordetella pertussis IgG, Acinetobacter baumannii IgG, Group A Streptococcus IgG, human adenovirus IgG, influenza A virus IgG, influenza B virus IgG, human parainfluenza virus IgG, respiratory syncytial virus IgG, escherichia coli IgG.

Analogue	Number of Specimens Tested	Number of Specimens Found Nonreactive with iFlash-Mycoplasma pn. IgG
Mycoplasma pneumoniae IgM	5	5
Ureaplasma urealyticum IgG	5	5
Mycoplasma genitalium IgG	5	5
Mycoplasma hominis IgG	5	5
Chlamydia pneumoniae IgG	5	5
Streptococcus pneumoniae IgG	5	5
Haemophilus influenzae IgG	5	5
Klebsiella pneumoniae IgG	5	5
Staphylococcus aureus IgG	5	5
Mycobacterium tuberculosis IgG	5	5
Legionella pneumophila IgG	5	5
Pseudomonas aeruginosa IgG	5	5
Bordetella pertussis IgG	5	5
Acinetobacter baumannii IgG	5	5
Group A streptococcus IgG	5	5
Human adenovirus IgG	5	5
Influenza A virus IgG	5	5
Influenza B virus IgG	5	5
Human parainfluenza virus IgG	5	5
Respiratory syncytial virus IgG	5	5
Escherichia coli IgG	5	5

The following drugs were tested, no interference with the assay was found.

Drug	Concentration
Levofloxacin	3.6 mg/dL
Moxifloxacin	0.4mg/dL
Gemifloxacin	7 mg/dL
Azithromycin	1.11 mg/dL
Clarithromycin	0.72 mg/dL
Erythromycin	13.8 mg/dL
Doxycycline	1.8 mg/dL
Minocycline	0.9 mg/dL.

Clinical Performance

A comparison of the iFlash-Mycoplasma pn. IgG assay with a commercially available Mycoplasma pn. IgG assay using clinical samples was performed.

The positive coincidence rate is 87.80% (95%CI: 83.51%-91.10%).

The negative coincidence rate is 96.11% (95%CI: 93.86%-97.56%) .

The total coincidence rate is 92.82% (95%CI: 90.70%-94.48%).

SUMMARY OF SAFETY AND PERFORMANCE

Summary of safety and performance is available at https://ec.europa.eu/tools/eudamed

REFERENCES

1. Razin S, Yogev D, Naot Y. Molecular biology and pathogenicity of mycoplasmas. Microbiol Mol Biol Rev. 1998;62(4):1094-156.
2. Kashyap S, Sarkar M. Mycoplasma pneumonia: Clinical features and management. Lung India. 2010;27(2):75-85.
3. Bajantri B, Venkatram S, Diaz-Fuentes G. Mycoplasma pneumoniae: A Potentially Severe Infection. J Clin Med Res. 2018;10(7):535-544.
4. Gómez J, Baños V, Ruiz Gómez J, et al. Prospective study of epidemiology and prognostic factors in community-acquired pneumonia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1996;15(7):556-560.
5. Chaudhry R, Ghosh A, Chandolia A. Pathogenesis of Mycoplasma pneumoniae: An update. Indian J Med Microbiol. 2016;34(1):7-16.
6. Waites KB, Thacker LW, Talkington DF. The value of culture and serology for detection of Mycoplasma pneumoniae in the clinical laboratory in the age of molecular diagnostics. Clin Microbiol Newslett 2001; 23(16): 123-129.
7. Waris ME, Toikka P, Saarinen T, et al. Diagnosis of Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children. J Clin Microbiol 1998; 36(11): 3155-3159.
8. Sillis M. The limitations of IgM assays in the serological diagnosis of Mycoplasma pneumoniae infections. J Med Microbiol 1990; 33(4): 253-258.
9. Granstrom M, Holme T, Sjogren AM, et al. The role of IgA determination by ELISA in the early serodiagnosis of Mycoplasma pneumoniae infection, in relation to IgG and I-capture IgM methods. J Med Microbiol 1994; 40(4): 288-292.
10. Segev JS, Sedmak GV, Kurup VP. Isotype-specific antibody responses to acute Mycoplasma pneumoniae infection. Ann Allergy Asthma Immunol 1996; 77(1): 67-73.
11. Watkins-Riedel T, Stanek G, Daxboeck F. Comparison of SeroMP IgA with four other commercial assays for sero¡diagnosis of Mycoplasma pneumoniae pneumonia. Diagn Microbiol Infect Dis 2001; 40(1-2): 21-25.
12. Lieberman D, Lieberman D, Ben-Yaakov M, et al. Serological evidence of Mycoplasma pneumoniae infection in acute exacerbation of COPD. Diagn Microbiol Infect Dis 2002; 44(1): 1-6.
13. Busson L, Van den Wijngaert S, Dahma H, et al. Evaluation of 10 serological assays for diagnosing Mycoplasma pneumoniae infection. Diagn Microbiol Infect Dis. 2013;76(2):133-137.
14. Wu L, Ye M, Qin X, et al. Diagnostic value of quantitative MP-IgG for Mycoplasma pneumoniae pneumonia in adults. Clin Chim Acta. 2020;503:76-83.
15. Csángó PA, Pedersen JE, Hess RD. Comparison of four Mycoplasma pneumoniae IgM-, IgG- and IgA-specific enzyme immunoassays in blood donors and patients. Clin Microbiol Infect. 2004;10(12):1094-1098.

SHENZHEN YHLO BIOTECH CO., LTD.
Building 1, YHLO Biopark, Baolong 2nd Road, Baolong Subdistrict, Longgang District, Shenzhen, Guangdong, 518116, China
TEL: +86-0755-26473359

EC REP Shanghai International Holding Corp. GmbH (Europe)
Eiffestrasse 80, 20537 Hamburg, Germany

ANNEX A:

EXPLANATION OF ABBREVIATION

Abbreviation	Explanation
REF	Catalogue number
CAL	Calibrator
R	Reagent
Σ	Contains sufficient for <n> tests
SYSTEM	Analyzers/Instruments on which reagents can be used
	Manufacturer
EC REP	Authorized representative in the European Community
	Importer
CE 2797	CE Marking of Conformity with notified body ID number
	Caution
	Consult instructions for use
IVD	*In vitro* diagnostic medical device
LOT	Batch code
CN	Country of manufacture, date of manufacture
UDI	Unique device identifier
	Use-by date
2°C 8°C	Temperature limit (2-8°C)
GHS07	Pictograms for caution
	This way up

ANNEX B:

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Hazardous Component: 0.1% ProClin 300 (reaction mass of: 5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one [EC no. 247-500-7] and 2-methyl-2H-isothiazol-3-one [EC no. 220-239-6] (3:1))
- Signal word: Warning
- Hazard Statements:
  H317: May cause an allergic skin reaction.
  H412: Harmful to aquatic life with long lasting effects.
- Precautionary Statements:
  P261: Avoid breathing dust/fume/gas/mist/vapour/spray.
  P273: Avoid release to the environment.
  P280: Wear protective gloves.
  P333+P313: If skin irritation or rash occurs: get medical advice/attention.
  P321: Seek immediate care from a doctor.
  P501: Dispose of contents/container in accordance with local/regional/national/international regulations.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

REF C88004M-S C88004M C88004M-L

Σ	1×50 Tests/kit	2×50 Tests/kit	2×150 Tests/kit

CE 2797

SYSTEM iFlash 3000-C; iFlash 1800-A; iFlash 1200-A; iFlash 9000-A

IVD *In vitro* diagnostic medical device

NAME

iFlash-Mycoplasma pn. IgM

BASIC UDI-DI

GMN:6925912700 94HL

INTENDED USE

The iFlash-Mycoplasma pn. IgM assay is a paramagnetic particle chemiluminescent immunoassay (CLIA) for the qualitative determination of IgM antibodies to Mycoplasma Pneumoniae (Mycoplasma pn.) in human serum and plasma collected from individuals suspected of mycoplasma pneumonia using the automated Chemiluminescence Immunoassay Analyzer. The iFlash-Mycoplasma pn. IgM assay is to be used by laboratory professionals as an aid in diagnosis of mycoplasma pneumonia together with other clinical methods.

SUMMARY AND EXPLANATION

Mycoplasma is the smallest and simplest self limiting bacteria.[1] It belongs to the class Mollicutes and family Mycoplasmataceae. Mycoplasma pneumoniae (MP) is a common respiratory pathogen that produces diseases of varied severity ranging from mild upper respiratory tract infection to severe atypical pneumonia.[2] MP infection is transmitted via aerosols from person to person. The prevalence of infection with MP is widely underestimated, as most patients infected with MP are seldom symptomatic and they rarely seek medical attention.[2,3] In most studies, 10-30% of cases of community-acquired pneumonia are due to MP. It is an atypical respiratory bacteria causing CAP in children and adults of all ages.[4,5]

Serology has historically been the most common laboratory means for diagnosis of Mycoplasma pneumoninae infections. The use of various immunoglobulin classes (IgG, IgM and IgA) is important for the serodiagnosis of mycoplasma pneumonina infections. The gold standard for serological diagnosis is a four-fold change in antibody titers over time (IgM antibody titers rise earlier than do IgG antibodies).[3] MP IgM appears at the 1st week, and achieves the peak at 3 weeks after MP infection. MP IgM positive is of important reference significance for the early or acute diagnosis of MP infection, especially in children, but IgM is difficult to detect in adults.[6,7] MP IgM may persist for up to a year after infection, while IgA might be useful to detect current infection, possibly in combination with IgM.[8-12] Owing to the potential lack of an IgM response in adults re-infected with mycoplasma pneumonia, the IgG level is particularly important for the diagnosis of MP reinfection.[13,14] Determination of IgG antibodies is valuable for demonstrating past or recent infection if paired sera are used (acute and convalescent specimens).[15]

ASSAY PRINCIPLE

The iFlash-Mycoplasma pn. IgM assay is an indirect immunoassay using direct chemiluminometric technique.

- 1st Incubation: Mycoplasma pn. IgM in the sample is reacted with Mycoplasma pn. antigen coated paramagnetic microparticles to form an antigen-antibody complex.
- Washing: Under the magnetic field, magnetic particles are adsorbed to the wall of the reaction vessel, and the unbound materials are washed away by the wash buffer.
- 2nd Incubation: Acridinium-ester-labeled mouse anti-human IgM is added and formed a new complex.
- Repeat the previous washing step.
- Signal triggering and measuring: The pre-trigger and trigger solutions are added to the reaction mixture. The resulting chemiluminescent reaction is measured as relative light units (RLUs).
- A direct relationship exists between the amount of Mycoplasma pn. IgM in the sample and the RLUs detected by the iFlash optical system.
- Results are determined automatically by comparing the relative light units (RLUs) produced by the sample with the RLUs of the cut-off value previously obtained by calibration.

REAGENTS

Component	Specification 1×50 Tests/kit	Specification 2×50 Tests/kit	Specification 2×150 Tests/kit	Content
R1	1 pack, 3.5 mL/pack	2 packs, 3.5 mL/pack	2 packs, 8.5 mL/pack	Mycoplasma pn. antigen-coated paramagnetic microparticle (E.coli, 0.15 mg/mL), 0.1% ProClin 300 as preservative.
R2	1 pack, 6.5 mL/pack	2 packs, 6.5 mL/pack	2 packs, 15.3 mL/pack	Acridinium-ester-labeled mouse anti-human IgM conjugate (mouse, 0.006 μg/mL), 0.05% ProClin 300 as preservative.
R3	1 pack, 6.5 mL/pack	2 packs, 6.5 mL/pack	2 packs, 15.3 mL/pack	Sample diluent (for pre-dilution), PBS buffer, 0.05% ProClin 300 as preservative.
CAL1	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	Calibrator 1, TRIS buffer with protein stabilizer (BSA), 0.05% ProClin 300 as preservative.
CAL2	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	Calibrator 2, Mycoplasma pn. IgM (human) in TRIS buffer with protein stabilizer (BSA), 0.05% ProClin 300 as preservative.

MATERIALS REQUIRED BUT NOT PROVIDED

REF C89999/C89959/C89949, Pre-Trigger Solution (1x): hydrogen peroxide solution.

REF C89998/C89958/C89948, Trigger Solution (1x): sodium hydroxide solution.

REF C89997, Wash Buffer (1x): phosphate buffered saline solution.

REF C80001, Wash Buffer (10x): phosphate buffered saline solution.

REF C6100, Reaction Vessel.

REF ZCC021, Mycoplasma pn. IgM Control.

REF CC848, M. Pneumoniae IgM Control.

INSTRUMENT

1×50 Tests/kit and 2×50 Tests/kit reagents apply to Chemiluminescence Immunoassay Analyzer: iFlash 3000-C, iFlash 1200-A, iFlash 1800-A and iFlash 9000 CLIA Analyzer: iFlash 9000-A.

2×150 Tests/kit reagents apply to iFlash 9000 CLIA Analyzer: iFlash 9000-A.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- No known test method can offer the complete assurance that products derived from biological sources (human/animal/microbial) will not transmit infection. Therefore, all biological materials should be considered potentially infectious.
- Exercise the normal precautions required for handling all laboratory reagents.
- Disposal of all waste material should be in accordance with local guidelines.
- Wear gloves when handling specimens or reagents.
- Clean and disinfect all spills of specimens or reagents using a suitable disinfectant.
- Trigger solution contains sodium hydroxide (NaOH) and should be avoided contacting with eyes.
- All laboratory personnel using this product must be appropriately trained in automated immunoassay techniques and use appropriate laboratory and personal protective equipment when handling this kit, and use this product in accordance with the labeling. All laboratory personnel using the assay must also be trained in and be familiar with the interpretation of results of the product.
- For further information on warnings and precautions, see Annex B.
- Any serious incident that has occurred in relation to the device shall be reported to the manufacturer and the competent authority of the Member State in which the user and/or the patient is administrated.
- Safety data sheet refers to the Safety Data Sheet (SDS). Please contact the local sales representatives or marketing@szyhlo.com. The SDS will be provided through e-mail upon request.

REAGENT HANDLING

- The reagents should not be used after the stated expiration date.
- Avoid the formation of bubbles with all reagents.
- The reagents and calibrators in the pack are ready to use.
- Close the bottles of calibrators right after calibration and store at 2-8°C.
- Do not pool reagents within a reagent kit or between reagent kits.
- Prior to loading the iFlash-Mycoplasma pn. IgM reagent pack on the system for the first time, resuspend the microparticles by inverting the reagent pack slightly. Visually inspect the bottle to ensure microparticles are resuspended. If microparticles are still sticking to the bottle, continue to invert the bottle until the microparticles are completely resuspended. If the microparticles do not resuspend. Do not use.
- For further information on reagent handling precautions during system operation, refer to the iFlash system operating instruction.

STORAGE AND STABILITY

Storage

- Store at 2-8°C in an upright position.
- The kit should be used immediately after removal from 2-8°C storage.
- The reagent should be avoided from frozen.

Stability

- Unopened at 2-8°C: up to the stated expiration date.
- Opened at 2-8°C: 28 days.
- Store on-board: 28 days.

SPECIMEN COLLECTION AND PREPARATION

- Serum or plasma (lithium heparin, sodium heparin and K_2-EDTA) are the recommended samples.
- Ensure that a complete clot formation in serum specimens has occurred prior to centrifugation. For patients undergoing heparin (anticoagulant) treatment, the time for clot formation in serum specimens should be prolonged.
- Centrifuge the specimens.
- Specimens can be preserved at room temperature (20-25°C) for 8 hours.
- Specimens can be preserved at 2-8°C for 14 days.
- Specimens can be preserved at -20°C for 90 days.
- Frozen specimens must be mixed thoroughly after thawing.
- The samples are suggested to be frozen for no more than 3 times.
- Transfer only the clarified specimen without the lipemic material if the centrifuged specimen has a lipid layer on top.
- Centrifuge the specimens prior to test if clotted fibrin and cellular material exist, or after freeze-thawing.
- Ensure that residual fibrin and cellular matter have been removed prior to analysis.
- Use with caution in handling patient specimens to prevent cross-contamination.
- Do not use heat-inactivated samples.
- Ensure that the patient samples, calibrators and controls are at ambient temperature (20-25°C) before measurement.
- Other types of sample collection tubes have not been examined by this method yet.
- The type of sample collection tube should be remained the same throughout the whole evaluation process of patient monitoring or serial sample evaluation.
- The testing performance of samples from human body fluid (except serum/plasma) or autopsy is not yet clarified. The instrument is not able to verify different sample types, so the operator should apply the appropriate sample types to the test.

ASSAY PROCEDURE

- Refer to the system operating instruction or the online help system for detailed information on preparing the system.
- Reagent information are automatically read in via the barcode on the reagent bottles. If the barcode cannot be read, enter the sequence number manually.
- Load the iFlash-Mycoplasma pn. IgM reagent. The microparticles must be fully suspended before the reagent is loaded.
- Before testing, the instrument will automatically resuspend the microparticles to mix well.
- Carry out calibration, if necessary.
- Place the calibrators CAL1 and CAL2 in the calibrator rack in the sample zone. Only keep calibrators open during calibration.
- Order calibration, and then order sample test through the iFlash software.
- Load samples (5 μL of sample is needed for each determination in addition to the sample container and system dead volumes).
- Click RUN, the iFlash system performs all the functions automatically and calculates the results.

CALIBRATION

- Every iFlash-Mycoplasma pn. IgM reagent kit has a QR code label containing the specific information for calibration of the particular reagent lot.
- To perform an iFlash-Mycoplasma pn. IgM calibration, test CAL1 and CAL2 in duplicate, RLU of the cutoff value is obtained.
- Once an iFlash-Mycoplasma pn. IgM calibration is accepted and stored, all subsequent samples can be tested without further calibration unless:
  - After 28 days when using the same reagent lot.
  - A reagent kit with a new lot number is used.
  - Controls are out of range.
  - Required by pertinent regulations.

QUALITY CONTROL

For quality control, YHLO M. Pneumoniae IgM Control, EVER-BLUE Mycoplasma pn. IgM Control are recommended. In addition, other commercially available quality control materials with at least two levels of analyte that have been verified by the laboratory can be used.

Controls for different levels should be run individually at least once every 24 hours when the test is in use, once per reagent kit and after every calibration or in accordance with local regulations, guidelines or accreditation requirements and the user's laboratory quality control requirements. Follow the quality control material's instruction for handling and storage. Each laboratory should establish its own target value and acceptable ranges to assure proper performance. Quality control results that fall outside acceptable ranges may indicate invalid test results, the following actions can be taken:

- Verify that the materials are not expired.
- Verify that required maintenance was performed.
- Verify that the assay was performed according to the instruction for use.
- Rerun the assay with fresh quality control samples.

If necessary, contact your local technical support provider or distributor for assistance.

RESULT

Calculation

The analyzer automatically calculates the cutoff based on the measurement of CAL1 and CAL2. The result of a sample is given either as reactive or nonreactive as well as in the form of a cutoff index.

The results are given in COI.

Interpretation of Results

Cut-off value: 1.0 COI

Nonreactive: <0.9 COI;

Equivocal: 0.9-1.1 COI;

Reactive: ≥ 1.1 COI.

Individuals with nonreactive results indicate the absence of acute infection.

Samples with indeterminate result should be retested. In case the result is still indeterminate, a second sample should be collected within an appropriate period of time

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

(e.g. 2 weeks).

A reactive result indicates acute infection. Such individuals are potentially at risk of transmitting mycoplasma pneumonia.

LIMITATIONS

- The iFlash-Mycoplasma pn. IgM assay is limited to the determination of Mycoplasma pn. IgM in human serum or plasma (lithium heparin, sodium heparin and K_2-EDTA). It has not been validated for use on plasma with other types of anticoagulant.
- If the results are inconsistent with clinical evidence, additional testing is suggested to confirm the result.
- For diagnostic purposes, the results should be interpreted in light of the total clinical presentation of the patient, including symptoms and clinical history results.
- The assay is unaffected (difference less than 10%) by icterus (bilirubin≤30 mg/dL), hemolysis (hemoglobin≤1500 mg/dL), lipemia (triglyceride≤1500 mg/dL) and serum total protein (≤10 g/dL).
- No interference was observed from rheumatoid factors up to a concentration of 2000 IU/mL.
- No interference was observed from HAMA up to a concentration of 600 ng/mL.
- No interference was observed from ANA up to a concentration of 500 AU/mL.
- No interference was observed from total IgG up to a concentration of 7 g/dL.
- No interference was observed from total IgM up to a concentration of 0.4 g/dL.

PERFORMANCE CHARACTERISTICS

Below are the representative performance data, and the results obtained in individual laboratories may differ.

Precision

Precision was determined using iFlash-Mycoplasma pn. IgM, clinical samples and controls according to EP05-A3 of CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): test for 20 days in 3 sites, 2 runs per day, 2 replicates per run. The results of the study are shown below:

Sample	Mean (COI)	Repeatability		Reproducibility	
		SD (COI)	%CV	SD (COI)	%CV
L	0.56	0.031	5.54%	0.048	8.57%
M	1.37	0.065	4.74%	0.110	8.03%
H	3.97	0.187	4.75%	0.298	7.56%
QC 1	0.33	0.018	5.45%	0.030	9.09%
QC 2	3.24	0.148	4.57%	0.252	7.78%

Analytical Specificity

The analytical specificity of iFlash-Mycoplasma pn. IgM assay was evaluated with below analogues, no reactive result was found.

Analogue	Number of Specimens Tested	Number of Specimens Found Nonreactive with iFlash-Mycoplasma pn. IgM
RF IgM	5	5
Chlamydia pneumoniae IgM	4	4
Mycoplasma pneumoniae IgG	6	6
Influenza A virus IgM	6	6
Influenza B virus IgM	4	4
Human parainfluenza virus IgM	6	6
Respiratory syncytial virus IgM	7	7
Ureaplasma urealyticum IgM	5	5
Mycoplasma genitalium IgM	4	4
Mycoplasma hominis IgM	6	6
Streptococcus pneumoniae IgM	6	6
Haemophilus influenzae IgM	6	6
Klebsiella Pneumoniae IgM	7	7
Staphylococcus aureus IgM	8	8
Mycobacterium tuberculosis IgM	5	5
Legionella pneumophila IgM	4	4
Pseudomonas aeruginosa IgM	5	5
Bordetella pertussis IgM	6	6
Acinetobacter baumannii IgM	6	6
Group A streptococcus IgM	4	4
E.coli antibody	8	8
Total	118	118

The following drugs were tested, no interference with the assay was found.

Drug	Concentration
Levofloxacin	3.6 mg/dL
Moxifloxacin	0.4mg/dL
Gemifloxacin	7 mg/dL
Azithromycin	1.11 mg/dL
Clarithromycin	0.72 mg/dL
Erythromycin	13.8 mg/dL
Doxycycline	1.8 mg/dL
Minocycline	0.9 mg/dL.

Clinical Performance

A comparison of the iFlash-Mycoplasma pn. IgM assay with a commercially available Mycoplasma pn. IgM assay using clinical samples was performed.

The positive coincidence rate is 94.32% (95%CI: 87.38%-97.55%).

The negative coincidence rate is 95.74% (95%CI: 93.51%-97.22%).

The total coincidence rate is 95.51% (95%CI: 93.46%-96.94%).

SUMMARY OF SAFETY AND PERFORMANCE

Summary of safety and performance is available at https://ec.europa.eu/tools/eudamed

REFERENCES

1. Razin S, Yogev D, Naot Y. Molecular biology and pathogenicity of mycoplasmas. Microbiol Mol Biol Rev. 1998;62(4):1094-156.
2. Kashyap S, Sarkar M. Mycoplasma pneumonia: Clinical features and management. Lung India. 2010;27(2):75-85.
3. Bajantri B, Venkatram S, Diaz-Fuentes G. Mycoplasma pneumoniae: A Potentially Severe Infection. J Clin Med Res. 2018;10(7):535-44.
4. Gómez J, Baños V, Ruiz Gómez J, et al. Prospective study of epidemiology and prognostic factors in community-acquired pneumonia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1996;15(7):556-60.
5. Chaudhry R, Ghosh A, Chandolia A. Pathogenesis of Mycoplasma pneumoniae: An update. Indian J Med Microbiol. 2016;34(1):7-16.
6. Waites KB, Thacker LW, Talkington DF. The value of culture and serology for detection of Mycoplasma pneumoniae in the clinical laboratory in the age of molecular diagnostics. Clin Microbiol Newslett 2001; 23(16): 123-9.
7. Waris ME, Toikka P, Saarinen T, et al. Diagnosis of Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children. J Clin Microbiol 1998; 36(11): 3155-9.
8. Sillis M. The limitations of IgM assays in the serological diagnosis of Mycoplasma pneumoniae infections. J Med Microbiol 1990; 33(4): 253-8.
9. Granstrom M, Holme T, Sjogren AM, et al. The role of IgA determination by ELISA in the early serodiagnosis of Mycoplasma pneumoniae infection, in relation to IgG and l-capture IgM methods. J Med Microbiol 1994; 40(4): 288-92.
10. Segev JS, Sedmak GV, Kurup VP. Isotype-specific antibody responses to acute Mycoplasma pneumoniae infection. Ann Allergy Asthma Immunol 1996; 77(1): 67-73.
11. Watkins-Riedel T, Stanek G, Daxboeck F. Comparison of SeroMP IgA with four other commercial assays for serodiagnosis of Mycoplasma pneumoniae pneumonia. Diagn Microbiol Infect Dis 2001; 40(1-2): 21-5.
12. Lieberman D, Lieberman D, Ben-Yaakov M, et al. Serological evidence of Mycoplasma pneumoniae infection in acute exacerbation of COPD. Diagn Microbiol Infect Dis 2002; 44(1): 1-6.
13. Busson L, Van den Wijngaert S, Dahma H, et al. Evaluation of 10 serological assays for diagnosing Mycoplasma pneumoniae infection. Diagn Microbiol Infect Dis. 2013;76(2):133-7.
14. Wu L, Ye M, Qin X, et al. Diagnostic value of quantitative MP-IgG for Mycoplasma pneumoniae pneumonia in adults. Clin Chim Acta. 2020;503:76-83.
15. Csángó PA, Pedersen JE, Hess RD. Comparison of four Mycoplasma pneumoniae IgM-, IgG- and IgA-specific enzyme immunoassays in blood donors and patients. Clin Microbiol Infect. 2004;10(12):1094-8.

SHENZHEN YHLO BIOTECH CO., LTD.
Building 1, YHLO Biopark, Baolong 2nd Road, Baolong Subdistrict, Longgang District, Shenzhen, Guangdong, 518116, China
TEL: +86-0755-26473359

EC REP Shanghai International Holding Corp. GmbH (Europe)
Eiffestrasse 80, 20537 Hamburg, Germany

ANNEX A:

EXPLANATION OF ABBREVIATION

Abbreviation	Explanation
REF	Catalogue number
CAL	Calibrator
R	Reagent
Σ	Contains sufficient for <n> tests
SYSTEM	Analyzers/Instruments on which reagents can be used
	Manufacturer
EC REP	Authorized representative in the European Community
	Importer
CE 2797	CE Marking of Conformity with notified body ID number
	Caution
	Consult instructions for use
IVD	*In vitro* diagnostic medical device
LOT	Batch code
CN	Country of manufacture, date of manufacture
UDI	Unique device identifier
	Use-by date
2°C 8°C	Temperature limit (2-8°C)
	Biological risks
GHS07	Pictograms for caution
	This way up

ANNEX B:

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Hazardous Component: 0.1% ProClin 300
  (reaction mass of: 5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one [EC no. 247-500-7] and 2-methyl-2H-isothiazol-3-one [EC no. 220-239-6] (3:1))
- Signal word: Warning
- Hazard Statements:
  H317: May cause an allergic skin reaction.
  H412: Harmful to aquatic life with long lasting effects.
- Precautionary Statements:
  P261: Avoid breathing dust/fume/gas/mist/vapour/spray.
  P273: Avoid release to the environment.
  P280: Wear protective gloves.
  P333+P313: If skin irritation or rash occurs: get medical advice/attention.
  P321: Seek immediate care from a doctor.
  P501: Dispose of contents/container in accordance with local/regional/national/international regulations.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

REF C88013G-S C88013G C88013G-L

CE 2797

Σ	1×50 Tests/kit	2×50 Tests/kit	2×150 Tests/kit

SYSTEM iFlash 3000-C; iFlash 1800-A; iFlash 1200-A; iFlash 9000-A

IVD *In vitro* diagnostic medical device

NAME

iFlash-Chlamydia pn. IgG

BASIC UDI-DI

GMN:692591270099HW

INTENDED USE

The iFlash-Chlamydia pn. IgG assay is a paramagnetic particle chemiluminescent immunoassay (CLIA) for the quantitative determination of IgG antibodies to Chlamydia Pneumoniae (Chlamydia pn.) in human serum and plasma collected from individuals suspected of chlamydia pneumonia using the automated Chemiluminescence Immunoassay Analyzer. The iFlash-Chlamydia pn. IgG assay is to be used by laboratory professionals as an aid in diagnosis of chlamydia pneumonia together with other clinical methods.

SUMMARY AND EXPLANATION

Pneumonia is an infection of lung parenchyma caused by a variety of pathogens such as bacteria, viruses, fungi, and parasites. One type of bacteria includes Chlamydia species. Chlamydia pneumoniae (C. pneumoniae), belongs to the genus Chlamydia. The other two chlamydial species infecting humans are C. psittaci and C. trachomatis.[1,2] The first C. pneumoniae isolates were obtained from conjunctival cultures of children during trachoma vaccine studies in the 1960s.[3]

Chlamydia pneumoniae is an obligate intracellular bacterium and a cause of upper and lower respiratory tract infections.[4] C. pneumoniae and C. psittaci cause respiratory tract infections in adults, and Chlamydia trachomatis causes pneumonia mostly in children. Humans are the only known reservoir of C. pneumoniae. Most of the respiratory tract infections (about 70%) caused by C. pneumoniae are asymptomatic or only with mild symptoms, but a minority (30%) of them are responsible for more severe respiratory illnesses such as community-acquired pneumonia (CAP) with atypical symptoms, bronchitis and upper respiratory tract infections (URTIs).[2]

Elevation in C. pneumoniae IgM titer in a patient with CAP is diagnostic of acute infection, whereas an increase in IgG (by four times) is suggestive of a previous infection.[2] Antibody in the IgM fraction may not appear for three weeks after the onset of symptoms. Antibody in the IgG fraction may not reach diagnostic titer levels for six to eight weeks. In reinfection there is often no complement fixation (CF) antibody and no IgM antibody response. On the other hand, the IgG antibody response may appear within one to two weeks and often rises to a high titer. Not all infected individuals have such distinctive response patterns. As with all biological tests there are individual variations. Further, in reinfection disease, when IgG antibody is already present, there may be a low IgM antibody titer rise with or without a rise in the IgG antibody titer.[5]

ASSAY PRINCIPLE

The iFlash-Chlamydia pn. IgG assay is an indirect immunoassay using direct chemiluminometric technique.

- 1st Incubation: Pre-diluted sample is incubated with paramagnetic microparticle reagent. Chlamydia pn. IgG in the sample binds to the chlamydia pn. natural antigen coated paramagnetic microparticles and forms an antigen-antibody complex.
- Washing: Under the magnetic field, paramagnetic microparticles are adsorbed to the wall of the reaction vessel, and the unbound materials are washed away by the wash buffer.
- 2nd Incubation: Acridinium-ester-labeled mouse anti-human IgG is added and forms a new complex.
- Repeat the previous washing step.
- Signal triggering and measuring: The pre-trigger and trigger solutions are added to the reaction mixture. The resulting chemiluminescent reaction is measured as relative light units (RLUs).
- A direct relationship exists between the amount of chlamydia pn. IgG in the sample and the RLUs detected by the iFlash optical system.
- Results are determined via a calibration curve, which is generated by 3-point calibration and a master curve provided from the reagent QR code.

REAGENTS

Component	Specification 1×50 Tests/kit	2×50 Tests/kit	2×150 Tests/kit	Content
R1	1 pack, 3.5 mL/pack	2 packs, 3.5 mL/pack	2 packs, 8.5 mL/pack	Chlamydia pn. natural antigen coated paramagnetic microparticle (HL cells, 0.15 mg/mL), 0.1% ProClin 300 as preservative.
R2	1 pack, 6.5 mL/pack	2 packs, 6.5 mL/pack	2 packs, 15.3 mL/pack	Acridinium-ester-labeled mouse anti-human IgG conjugate (mouse, 0.05 μg/mL), 0.05% ProClin 300 as preservative.
R3	1 pack, 6.5 mL/pack	2 packs, 6.5 mL/pack	2 packs, 15.3 mL/pack	Sample diluent (for pre-dilution), PBS buffer, 0.05% ProClin 300 as preservative.
CAL1	1 bottle, 1.0 mL /bottle	1 bottle, 1.0 mL /bottle	1 bottle, 1.0 mL /bottle	Calibrator 1, PBS buffer with protein stabilizer (BSA), 0.05% ProClin 300 as preservative.
CAL2	1 bottle, 1.0 mL /bottle	1 bottle, 1.0 mL /bottle	1 bottle, 1.0 mL /bottle	Calibrator 2, chlamydia pn. IgG (human) in PBS buffer with protein stabilizer (BSA), 0.05% ProClin 300 as preservative.
CAL3	1 bottle, 1.0 mL /bottle	1 bottle, 1.0 mL /bottle	1 bottle, 1.0 mL /bottle	Calibrator 3, chlamydia pn. IgG (human) in PBS buffer with protein stabilizer (BSA), 0.05% ProClin 300 as preservative.

MATERIALS REQUIRED BUT NOT PROVIDED

REF C89999/C89959/C89949, Pre-Trigger Solution (1x): hydrogen peroxide solution.

REF C89998/C89958/C89948, Trigger Solution (1x): sodium hydroxide solution.

REF C89997, Wash Buffer (1x): phosphate buffered saline solution.

REF C80001, Wash Buffer (10x): phosphate buffered saline solution.

REF C6100, Reaction Vessel.

REF ZCC022, Chlamydia pn. IgG Control.

INSTRUMENT

1×50 Tests/kit and 2×50 Tests/kit reagents apply to Chemiluminescence Immunoassay Analyzer: iFlash 3000-C, iFlash 1200-A, iFlash 1800-A and iFlash 9000 CLIA Analyzer: iFlash 9000-A.

2×150 Tests/kit reagents apply to iFlash 9000 CLIA Analyzer: iFlash 9000-A.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- No known test method can offer the complete assurance that products derived from biological sources (human/animal/microbial) will not transmit infection. Therefore, all biological materials should be considered potentially infectious.
- Exercise the normal precautions required for handling all laboratory reagents.
- Disposal of all waste material should be in accordance with local guidelines.
- Wear gloves when handling specimens or reagents.
- Clean and disinfect all spills of specimens or reagents using a suitable disinfectant.
- Trigger solution contains sodium hydroxide (NaOH) and should be avoided contacting with eyes.
- All laboratory personnel using this product must be appropriately trained in automated immunoassay techniques and use appropriate laboratory and personal protective equipment when handling this kit, and use this product in accordance with the labeling. All laboratory personnel using the assay must also be trained in and be familiar with the interpretation of results of the product.
- For further information on warnings and precautions, see Annex B.
- Any serious incident that has occurred in relation to the device shall be reported to the manufacturer and the competent authority of the Member State in which the user and/or the patient is administrated.
- Safety data sheet refers to the Safety Data Sheet (SDS). Please contact the local sales representatives or marketing@szyhlo.com. The SDS will be provided through e-mail upon request.

REAGENT HANDLING

- The reagents should not be used after the stated expiration date.
- Avoid the formation of bubbles with all reagents.
- The reagents and calibrators in the pack are ready to use.
- Close the bottles of calibrators right after calibration and store at 2-8°C.
- Do not pool reagents within a reagent kit or between reagent kits.
- Prior to loading the iFlash-Chlamydia pn. IgG reagent pack on the system for the first time, resuspend the microparticles by inverting the reagent pack slightly. Visually inspect the bottle to ensure microparticles are resuspended. If microparticles are still sticking to the bottle, continue to invert the bottle until the microparticles are completely resuspended. If the microparticles do not resuspend, do not use.
- For further information on reagent handling precautions during system operation, refer to the iFlash system operating instruction.

STORAGE AND STABILITY

Storage

- Store at 2-8°C in an upright position.
- The kit should be used immediately after taken out from 2-8°C storage.
- The reagent should be avoided from frozen.

Stability

- Unopened at 2-8°C: up to the stated expiration date.
- Opened at 2-8°C: 56 days.
- Store on-board: 56 days.

SPECIMEN COLLECTION AND PREPARATION

- Serum or plasma (lithium heparin, sodium heparin and K_2-EDTA) are the recommended samples.
- Ensure that a complete clot formation in serum specimens has occurred prior to centrifugation. For patients undergoing heparin (anticoagulant) treatment, the time for clot formation in serum specimens should be prolonged.
- Centrifuge the specimens.
- Specimens can be preserved at room temperature (20-25°C) for 8 hours.
- Specimens can be preserved at 2-8°C for 14 days.
- Specimens can be preserved at -20°C for 90 days.
- Frozen specimens must be mixed thoroughly after thawing.
- The samples are suggested to be frozen for no more than 3 times.
- Transfer only the clarified specimen without the lipemic material if the centrifuged specimen has a lipid layer on top.
- Centrifuge the specimens prior to test if clotted fibrin and cellular material exist, or after freeze-thawing.
- Ensure that residual fibrin and cellular matter have been removed prior to analysis.
- Use with caution in handling patient specimens to prevent cross-contamination.
- Do not use heat-inactivated samples.
- Ensure that the patient samples, calibrators and controls are at ambient temperature (20-25°C) before measurement.
- Other types of sample collection tubes have not been examined by this method yet.
- The type of sample collection tube should be remained the same throughout the whole evaluation process of patient monitoring or serial sample evaluation.
- The testing performance of samples from human body fluid (except serum/plasma) or autopsy is not yet clarified. The instrument is not able to verify different sample types, so the operator should apply the appropriate sample types to the test.

ASSAY PROCEDURE

- Refer to the system operating instruction or the online help system for detailed information on preparing the system.
- Reagent information are automatically read in via the barcode on the reagent bottles. If the barcode cannot be read, enter the sequence number manually.
- Load the iFlash-Chlamydia pn. IgG reagent. The microparticles must be fully suspended before the reagent is loaded.
- Before testing, the instrument will automatically resuspend the microparticles to mix well.
- Carry out calibration, if necessary.
- Place the calibrators CAL1, CAL2 and CAL3 in the calibrator rack in the sample zone. Only keep calibrators open during calibration.
- Order calibration, and then order sample test through the iFlash software.
- Load samples (5 μL of sample is needed for each determination in addition to the sample container and system dead volumes).
- Click RUN, the iFlash system performs all the functions automatically and calculates the results.

CALIBRATION

- Traceability: This method has been standardized by the YHLO internal standard for Chlamydia pn. IgG.
- Every iFlash-Chlamydia pn. IgG reagent kit has a QR code label containing the specific information for calibration of the particular reagent lot.
- To perform an iFlash-Chlamydia pn. IgG calibration, test CAL1, CAL2 and CAL3 in duplicate, and the predefined master curve is adapted to the analyzer.
- Once an iFlash-Chlamydia pn. IgG calibration is accepted and stored, all subsequent samples can be tested without further calibration unless:
  - After 56 days when using the same reagent lot.
  - A reagent kit with a new lot number is used.
  - Controls are out of range.
  - Required by pertinent regulations.

MEASURING RANGE

3-400 AU/mL

Values below the lower limit of measuring range are reported as <3 AU/mL. Values above the upper limit of measuring range are reported as >400 AU/mL.

DILUTION

Samples with Chlamydia pn. IgG concentrations above the measuring range can be diluted with sample diluent. The maximum dilution ratio is 1:10, either automatically by the analyzer or manually.

After manual dilution, multiply the result by the dilution factor.

After dilution by the analyzer, the software automatically takes the dilution into account when calculating the sample concentration.

QUALITY CONTROL

For quality control, EVER-BLUE Chlamydia pn. IgG Control is recommended. In addition, other commercially available quality control materials with at least two levels of analyte that have been verified by the laboratory can be used.

Controls for different levels should be run individually at least once every 24 hours when the test is in use, once per reagent kit and after every calibration or in accordance with local regulations, guidelines or accreditation requirements and the user's laboratory quality control requirements. Follow the quality control material's instruction for handling and storage. Each laboratory should establish its own target value and acceptable ranges to assure proper performance. Quality control results that fall outside acceptable ranges may indicate invalid test results, the following actions can be taken:

- Verify that the materials are not expired.
- Verify that required maintenance was performed.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

- Verify that the assay was performed according to the instruction for use.
- Rerun the assay with fresh quality control samples.

If necessary, contact your local technical support provider or distributor for assistance.

RESULT

Calculation

The iFlash system utilizes a 4 Parameter Logistic Curve fit data reduction method to generate a calibration curve and automatically calculates the analyte concentration of each sample.

The results are given in AU/mL.

Expected Values

A study was conducted on samples from 200 chlamydia pneumonia patients and 200 healthy individuals, ROC curve method was used to analyze the test results and the cut-off value of iFlash-Chlamydia pn. IgG was determined as 22.5 AU/mL.

Interpretation of Results

Cut-off value: 22.5 AU/mL

Interpretation of Results

Nonreactive: <20 AU/mL;

Equivocal: 20 - 25 AU/mL;

Reactive: ≥25 AU/mL.

Individuals with nonreactive results are presumed to be not infected with Chlamydia pn. and susceptible to primary infection.

Samples with equivocal results indicate the possible exposure to Chlamydia pn. and should be retested. In case, the result is still indeterminate, a second sample should be collected within an appropriate period of time (e.g. 2 weeks).

A reactive result indicates current or past infection. Such individuals are potentially at risk of transmitting Chlamydia pn. infection.

LIMITATIONS

- The iFlash-Chlamydia pn. IgG assay is limited to the determination of Chlamydia pn. IgG in human serum or plasma (lithium heparin, sodium heparin and K_2-EDTA). It has not been validated for use on plasma with other types of anticoagulants.
- If the results are inconsistent with clinical evidence, additional testing is suggested to confirm the result.
- For diagnostic purposes, the results should be interpreted in light of the total clinical presentation of the patient, including symptoms and clinical history results.
- Samples containing an apparent Chlamydia pn. IgG level as high as 4000 AU/mL did not exhibit a hook effect in the iFlash-Chlamydia pn. IgG assay.
- The assay is unaffected (difference less than 10%) by icterus (bilirubin≤20 mg/dL), hemolysis (hemoglobin≤800 mg/dL), lipemia (triglyceride≤3000 mg/dL) and serum total protein (≤12 g/dL).
- No interference was observed from rheumatoid factors up to a concentration of 2000 IU/mL.
- No interference was observed from HAMA up to a concentration of 600 ng/mL.
- No interference was observed from ANA up to a concentration of 500 AU/mL.

PERFORMANCE CHARACTERISTICS

Below are the representative performance data, and the results obtained in individual laboratories may differ.

Precision

Precision was determined using iFlash-Chlamydia pn. IgG, clinical samples and controls according to EP05-A3 of CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): test for 20 days in 3 sites, 2 runs per day, 2 replicates per run. The results of the study are shown below:

Sample	Mean (AU/mL)	Repeatability		Reproducibility	
		SD (AU/mL)	%CV	SD (AU/mL)	%CV
1	10.37	0.292	2.82%	0.575	5.54%
2	28.26	0.709	2.51%	1.536	5.44%
3	199.87	5.474	2.74%	9.572	4.79%
QC 1	8.17	0.240	2.94%	0.493	6.03%
QC 2	60.86	1.880	3.09%	3.194	5.25%

Analytical Sensitivity

The limit of blank, limit of detection and limit of quantitation were determined in accordance with the CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP17-A2 requirements.

Limit of Blank = 1.5 AU/mL

Limit of Detection = 3 AU/mL

Limit of Quantitation = 5 AU/mL

Linearity Range

3-400 AU/mL

The linearity was determined in accordance with the CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP6-A requirements.

Analytical Specificity

The analytical specificity of iFlash-Chlamydia pn. IgG assay was evaluated with Chlamydia pn. IgM, Mycoplasma pn. IgG, EB VCA IgG, EB EA IgG, CMV IgG, HSV 1+2 IgG, RV IgG, Toxo IgG and anti-TP.

Analogue	Number of Specimens Tested	Number of Specimens Found Nonreactive with iFlash-Chlamydia pn. IgG
Chlamydia pn. IgM	12	12
Mycoplasma pn. IgG	12	12
EB VCA IgG	7	7
EB EA IgG	7	7
CMV IgG	8	8
HSV 1+2 IgG	9	9
RV IgG	10	10
Toxo IgG	10	10
Anti-TP	6	6

Clinical Performance

A comparison of the iFlash-Chlamydia pn. IgG assay with a commercially available Chlamydia pn. IgG assay using clinical samples was performed.

The positive coincidence rate is 93.40% (95%CI: 89.22%-96.03%).

The negative coincidence rate is 94.85% (95%CI: 92.32%-96.57%).

The total coincidence rate is 94.37% (95%CI: 92.30%-95.90%).

SUMMARY OF SAFETY AND PERFORMANCE

Summary of safety and performance is available at https://ec.europa.eu/tools/eudamed

REFERENCES

1. Darville T. Chlamydia. Pediatr Rev. 1998;19(3):85-91.
2. Gautam J, Krawiec C. Chlamydia Pneumonia. 2021. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
3. Burillo A, Bouza E. Chlamydophila pneumoniae. Infect Dis Clin North Am. 2010;24(1):61-71.
4. Hagemann JB, Simnacher U, Marschall MT, et al. Analysis of humoral immune responses to recombinant Chlamydia pneumoniae antigens. Int J Infect Dis. 2020;91:232-39.
5. Grayston JT, Wang SP, Kuo CC, et al. Current knowledge on Chlamydia pneumoniae, strain TWAR, an important cause of pneumonia and other acute respiratory diseases. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1989;8(3):191-202.

SHENZHEN YHLO BIOTECH CO., LTD.
Building 1, YHLO Biopark, Baolong 2nd Road, Baolong Subdistrict, Longgang District, Shenzhen, Guangdong, 518116, China
TEL: +86-0755-26473359

EC REP Shanghai International Holding Corp. GmbH (Europe)
Eiffestrasse 80, 20537 Hamburg, Germany

ANNEX A:

EXPLANATION OF ABBREVIATION

Abbreviation	Explanation
REF	Catalogue number
CAL	Calibrator
R	Reagent
Σ	Contains sufficient for <n> tests
SYSTEM	Analyzers/Instruments on which reagents can be used
	Manufacturer
EC REP	Authorized representative in the European Community
	Importer
CE 2797	CE Marking of Conformity with notified body ID number
	Caution
	Consult instructions for use
IVD	*In vitro* diagnostic medical device
LOT	Batch code
CN	Country of manufacture, date of manufacture
UDI	Unique device identifier
	Use-by date
2℃ 8℃	Temperature limit (2-8°C)
	Biological risks
GHS07	Pictograms for caution
	This way up

ANNEX B:

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Hazardous Component: 0.1% ProClin 300 (reaction mass of: 5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one [EC no. 247-500-7] and 2-methyl-2H-isothiazol-3-one [EC no. 220-239-6] (3:1))
- Signal word: Warning
- Hazard Statements:

  H317: May cause an allergic skin reaction.

  H412: Harmful to aquatic life with long lasting effects.
- Precautionary Statements:

  P261: Avoid breathing dust/fume/gas/mist/vapour/spray.

  P273: Avoid release to the environment.

  P280: Wear protective gloves.

  P333+P313: If skin irritation or rash occurs: get medical advice/attention.

  P321: Seek immediate care from a doctor.

  P501: Dispose of contents/container in accordance with local/regional/national/international regulations.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

REF	C88014M-S	C88014M	C88014M-L
Σ	1×50 Tests/kit	2×50 Tests/kit	2×150 Tests/kit

CE 2797

SYSTEM iFlash 3000-C; iFlash 1800-A; iFlash 1200-A; iFlash 9000-A

IVD *In vitro* diagnostic medical device

NAME

iFlash-Chlamydia pn. IgM

BASIC UDI-DI

GMN:6925912701OOGN

INTENDED USE

The iFlash-Chlamydia pn. IgM assay is a paramagnetic particle chemiluminescent immunoassay (CLIA) for the qualitative determination of IgM antibodies to Chlamydia Pneumoniae (chlamydia pn.) in human serum and plasma collected from individuals suspected of chlamydia pneumonia using the automated Chemiluminescence Immunoassay Analyzer. The iFlash-Chlamydia pn. IgM assay is to be used by laboratory professionals as an aid in diagnosis of chlamydia pneumonia together with other clinical methods.

SUMMARY AND EXPLANATION

Pneumonia is an infection of lung parenchyma caused by a variety of pathogens such as bacteria, viruses, fungi, and parasites. One type of bacteria includes Chlamydia species. Chlamydia pneumoniae (C. pneumoniae), belongs to the genus Chlamydia. The other two chlamydial species infecting humans are C. psittaci and C. trachomatis.[1,2] The first C. pneumoniae isolates were obtained from conjunctival cultures of children during trachoma vaccine studies in the 1960s.[3]

Chlamydia pneumoniae is an obligate intracellular bacterium and a cause of upper and lower respiratory tract infections.[4] C. pneumoniae and C. psittaci cause respiratory tract infections in adults, and Chlamydia trachomatis causes pneumonia mostly in children. Humans are the only known reservoir of C. pneumoniae. Most of the respiratory tract infections (about 70%) caused by C. pneumoniae are asymptomatic or only with mild symptoms, but a minority (30%) of them are responsible for more severe respiratory illnesses such as community-acquired pneumonia (CAP) with atypical symptoms, bronchitis and upper respiratory tract infections (URTIs).[2]

Specific diagnostic testing is serological, which is regarded as the gold standard. Elevation in C. pneumoniae IgM titer in a patient with CAP is diagnostic of acute infection, whereas an increase in IgG (by four times) is suggestive of a previous infection.[2] Antibody in the IgM fraction may not appear for three weeks after the onset of symptoms. Antibody in the IgG fraction may not reach diagnostic titer levels for six to eight weeks. In reinfection there is often no complement fixation (CF) antibody and no IgM antibody response. On the other hand, the IgG antibody response may appear within one to two weeks and often rises to a high titer. Not all infected individuals have such distinctive response patterns. As with all biological tests there are individual variations. Further, in reinfection disease, when IgG antibody is already present, there may be a low IgM antibody titer rise with or without a rise in the IgG antibody titer.[5]

ASSAY PRINCIPLE

The iFlash-Chlamydia pn. IgM assay is an indirect immunoassay using direct chemiluminometric technique.

- 1st Incubation: Prediluted sample is incubated with Chlamydia pn. natural antigen-coated paramagnetic microparticles. Chlamydia pn. IgM antibody in the sample binds to the Chlamydia pn. native antigen coated particles and forms an antigen-antibody complex.
- Washing: Under the magnetic field, magnetic particles are adsorbed to the wall of the reaction vessel, and the unbound materials are washed away by the wash buffer.
- 2nd Incubation: Acridinium-ester-labeled mouse anti-human Chlamydia pn. IgM antibody conjugate is added and forms a new complex.
- Repeat the previous washing step.
- Signal triggering and measuring: The pre-trigger and trigger solutions are added to the reaction mixture. The resulting chemiluminescent reaction is measured as relative light units (RLUs).
- A direct relationship exists between the amount of Chlamydia pn. IgM antibody in the sample and the RLUs detected by the iFlash optical system.
- Results are determined automatically by comparing the relative light units (RLUs) produced by the sample with the RLUs of the cut-off value previously obtained by calibration.

REAGENTS

Component	Specification 1×50 Tests/kit	2×50 Tests/kit	2×150 Tests/kit	Content
R1	1 pack, 3.5 mL/pack	2 packs, 3.5 mL/pack	2 packs, 8.5 mL/pack	Chlamydia pn. natural antigen-coated paramagnetic microparticle (HL cell, 0.15 mg/mL), 0.05% ProClin 300 as preservative.
R2	1 pack, 6.5 mL/pack	2 packs, 6.5 mL/pack	2 packs, 15.3 mL/pack	Acridinium-ester-labeled mouse anti-human Chlamydia pn. IgM antibody conjugate (mouse, 0.006 μg/mL), 0.05% ProClin 300 as preservative.
R3	1 pack, 6.5 mL/pack	2 packs, 6.5 mL/pack	2 packs, 15.3 mL/pack	Sample diluent (for pre-dilution), PBS buffer, 0.05% ProClin 300 as preservative.
CAL1	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	Calibrator 1, PBS buffer with protein stabilizer (BSA), 0.05% ProClin 300 as preservative.
CAL2	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	Calibrator 2, Chlamydia pn. IgM (Mammalian cell) in PBS buffer with protein stabilizer (BSA), 0.05% ProClin 300 as preservative.

MATERIALS REQUIRED BUT NOT PROVIDED

REF C89999/C89959/C89949, Pre-Trigger Solution (1x): hydrogen peroxide solution.

REF C89998/C89958/C89948, Trigger Solution (1x): sodium hydroxide solution.

REF C89997, Wash Buffer (1x): phosphate buffered saline solution.

REF C80001, Wash Buffer (10x): phosphate buffered saline solution.

REF C6100, Reaction Vessel.

REF ZCC023, Chlamydia pn. IgM Control.

INSTRUMENT

1×50 Tests/kit and 2×50 Tests/kit reagents apply to Chemiluminescence Immunoassay Analyzer: iFlash 3000-C, iFlash 1200-A, iFlash 1800-A and iFlash 9000 CLIA Analyzer: iFlash 9000-A.

2×150 Tests/kit reagents apply to iFlash 9000 CLIA Analyzer: iFlash 9000-A.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- No known test method can offer the complete assurance that products derived from biological sources (human/animal/microbial) will not transmit infection. Therefore, all biological materials should be considered potentially infectious.
- Exercise the normal precautions required for handling all laboratory reagents.
- Disposal of all waste material should be in accordance with local guidelines.
- Wear gloves when handling specimens or reagents.
- Clean and disinfect all spills of specimens or reagents using a suitable disinfectant.
- Trigger solution contains sodium hydroxide (NaOH) and should be avoided contacting with eyes.
- All laboratory personnel using this product must be appropriately trained in automated immunoassay techniques and use appropriate laboratory and personal protective equipment when handling this kit, and use this product in accordance with the labeling. All laboratory personnel using the assay must also be trained in and be familiar with the interpretation of results of the product.
- For further information on warnings and precautions, see Annex B.
- Any serious incident that has occurred in relation to the device shall be reported to the manufacturer and the competent authority of the Member State in which the user and/or the patient is administrated.
- Safety data sheet refers to the Safety Data Sheet (SDS). Please contact the local sales representatives or marketing@szyhlo.com. The SDS will be provided through e-mail upon request.

REAGENT HANDLING

- The reagents should not be used after the stated expiration date.
- Avoid the formation of bubbles with all reagents.
- The reagents and calibrators in the pack are ready to use.
- Close the bottles of calibrators right after calibration and store at 2-8°C.
- Do not pool reagents within a reagent kit or between reagent kits.
- Prior to loading the iFlash-Chlamydia pn. IgM reagent pack on the system for the first time, resuspend the microparticles by inverting the reagent pack slightly. Visually inspect the bottle to ensure microparticles are resuspended. If microparticles are still sticking to the bottle, continue to invert the bottle until the microparticles are completely resuspended. If the microparticles do not resuspend, do not use.
- For further information on reagent handling precautions during system operation, refer to the iFlash system operating instruction.

STORAGE AND STABILITY

Storage

- Store at 2-8°C in an upright position.
- The kit should be used immediately after taken out from 2-8°C storage.
- The reagent should be avoided from frozen.

Stability

- Unopened at 2-8°C: up to the stated expiration date.
- Opened at 2-8°C: 28 days.
- Store on-board: 28 days.

SPECIMEN COLLECTION AND PREPARATION

- Serum or plasma (lithium heparin, sodium heparin and K_2-EDTA) are the recommended samples.
- Ensure that a complete clot formation in serum specimens has occurred prior to centrifugation. For patients undergoing heparin (anticoagulant) treatment, the time for clot formation in serum specimens should be prolonged.
- Centrifuge the specimens.
- Specimens can be preserved at room temperature (20-25°C) for 8 hours.
- Specimens can be preserved at 2-8°C for 14 days.
- Specimens can be preserved at -20°C for 90 days.
- Frozen specimens must be mixed thoroughly after thawing.
- The samples are suggested to be frozen for no more than 3 times.
- Transfer only the clarified specimen without the lipemic material if the centrifuged specimen has a lipid layer on top.
- Centrifuge the specimens prior to test if clotted fibrin and cellular material exist, or after freeze-thawing.
- Ensure that residual fibrin and cellular matter have been removed prior to analysis.
- Use with caution in handling patient specimens to prevent cross-contamination.
- Do not use heat-inactivated samples.
- Ensure that the patient samples, calibrators and controls are at ambient temperature (20-25°C) before measurement.
- Other types of sample collection tubes have not been examined by this method yet.
- The type of sample collection tube should be remained the same throughout the whole evaluation process of patient monitoring or serial sample evaluation.
- The testing performance of samples from human body fluid (except serum/plasma) or autopsy is not yet clarified. The instrument is not able to verify different sample types, so the operator should apply the appropriate sample types to the test.

ASSAY PROCEDURE

- Refer to the system operating instruction or the online help system for detailed information on preparing the system.
- Reagent information are automatically read in via the barcode on the reagent bottles. If the barcode cannot be read, enter the sequence number manually.
- Load the iFlash-Chlamydia pn. IgM reagent. The microparticles must be fully suspended before the reagent is loaded.
- Before testing, the instrument will automatically resuspend the microparticles to mix well.
- Carry out calibration, if necessary.
- Place the calibrators CAL1 and CAL2 in the calibrator rack in the sample zone. Only keep calibrators open during calibration.
- Order calibration, and then order sample test through the iFlash software.
- Load samples (5 μL of sample is needed for each determination in addition to the sample container and system dead volumes).
- Click RUN, the iFlash system performs all the functions automatically and calculates the results.

CALIBRATION

- Traceability: This method has been standardized by the YHLO internal standard for Chlamydia pn. IgM.
- Every iFlash-Chlamydia pn. IgM reagent kit has a QR code label containing the specific information for calibration of the particular reagent lot.
- To perform an iFlash-Chlamydia pn. IgM calibration, test CAL1 and CAL2 in duplicate, RLU of the cutoff value is obtained.
- Once an iFlash-Chlamydia pn. IgM calibration is accepted and stored, all subsequent samples can be tested without further calibration unless:
  - After 28 days when using the same reagent lot.
  - A reagent kit with a new lot number is used.
  - Controls are out of range.
  - Required by pertinent regulations.

QUALITY CONTROL

For quality control, EVER-BLUE Chlamydia pn. IgM Control is recommended. In addition, other commercially available quality control materials with at least two levels of analyte that have been verified by the laboratory can be used.

Controls for different levels should be run individually at least once every 24 hours when the test is in use, once per reagent kit and after every calibration or in accordance with local regulations, guidelines or accreditation requirements and the user's laboratory quality control requirements. Follow the quality control material's instruction for handling and storage. Each laboratory should establish its own target value and acceptable ranges to assure proper performance. Quality control results that fall outside acceptable ranges may indicate invalid test results, the following actions can be taken:

- Verify that the materials are not expired.
- Verify that required maintenance was performed.
- Verify that the assay was performed according to the instruction for use.
- Rerun the assay with fresh quality control samples.

If necessary, contact your local technical support provider or distributor for assistance.

RESULT

Calculation

The analyzer automatically calculates the cutoff based on the measurement of CAL1 and CAL2. The result of a sample is given either as reactive or nonreactive as well as in the form of a cutoff index.

The results are given in COI.

Interpretation of Results

Cut-off value: 1.0 COI

Nonreactive: <0.9 COI;

Equivocal: 0.9-1.1 COI;

Reactive: ≥ 1.1 COI.

Individuals with nonreactive results indicate the absence of acute infection.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

Samples with indeterminate results indicate the possible exposure to Chlamydia pn. and should be retested. In case, the result is still indeterminate, a second sample should be collected within an appropriate period of time (e.g. 2 weeks).

A reactive result indicates an acute infection. Such individuals are potentially at risk of transmitting Chlamydia pn. infection.

LIMITATIONS

- The iFlash-Chlamydia pn. IgM assay is limited to the determination of Chlamydia pn. IgM in human serum or plasma (lithium heparin, sodium heparin and K_2-EDTA). It has not been validated for use on plasma with other types of anticoagulants.
- If the results are inconsistent with clinical evidence, additional testing is suggested to confirm the result.
- For diagnostic purposes, the results should be interpreted in light of the total clinical presentation of the patient, including symptoms and clinical history results.
- The assay is unaffected (difference less than 10%) by icterus (bilirubin≤30 mg/dL), hemolysis (hemoglobin≤1500 mg/dL), lipemia (triglyceride≤1500 mg/dL) and serum total protein (≤10 g/dL).
- No interference was observed from rheumatoid factors up to a concentration of 2000 IU/mL.
- No interference was observed from HAMA up to a concentration of 600 ng/mL.
- No interference was observed from ANA up to a concentration of 500 AU/mL.
- No interference was observed from AMA up to a concentration of 500 AU/mL.
- No interference was observed from total IgG up to a concentration of 7 g/dL.
- No interference was observed from total IgM up to a concentration of 0.4 g/dL.

PERFORMANCE CHARACTERISTICS

Below are the representative performance data, and the results obtained in individual laboratories may differ.

Precision

Precision was determined using iFlash-Chlamydia pn. IgM, clinical samples and controls according to EP05-A3 of CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): test for 20 days in 3 sites, 2 runs per day, 2 replicates per run. The results of the study are shown below:

Sample	Mean (COI)	Repeatability		Reproducibility	
		SD (COI)	%CV	SD (COI)	%CV
1	0.24	0.011	4.58%	0.019	7.92%
2	1.36	0.052	3.82%	0.089	6.54%
3	11.03	0.306	2.77%	0.553	5.01%
QC 1	0.43	0.020	4.65%	0.032	7.44%
QC 2	2.79	0.112	4.01%	0.188	6.74%

Analytical Specificity

The analytical specificity of iFlash-Chlamydia pn. IgM assay was evaluated with Chlamydia pn. IgG, Mycoplasma pn. IgM, EB VCA IgM, EB EA IgM, CMV IgM, HSV 1+2 IgM, RV IgM, HBV core antibody IgM, HAV IgM, Toxo IgM and Anti-TP.

Analogue	Number of Specimens Tested	Number of Specimens Found Nonreactive with iFlash-Chlamydia pn. IgM
Chlamydia pn. IgG	7	7
Mycoplasma pn. IgM	7	7
EB VCA IgM	6	6
EB EA IgM	6	6
CMV IgM	11	11
HSV 1+2 IgM	4	4
RV IgM	10	10
HBV core antibody IgM	7	7
HAV IgM	4	4
Toxo IgM	8	8
Anti-TP	8	8
Total	78	78

Clinical Performance

A comparison of the iFlash-Chlamydia pn. IgM assay with a commercially available Chlamydia pn. IgM assay using clinical samples was performed.

The positive coincidence rate is 92.45% (95%CI: 85.81%-96.13%).

The negative coincidence rate is 96.53% (95%CI: 94.44%-97.85%).

The total coincidence rate is 95.77% (95%CI: 93.78%-97.14%).

SUMMARY OF SAFETY AND PERFORMANCE

Summary of safety and performance is available at https://ec.europa.eu/tools/eudamed

REFERENCES

1. Darville T. Chlamydia. Pediatr Rev. 1998;19(3):85-91.
2. Gautam J, Krawiec C. Chlamydia Pneumonia. 2021. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
3. Burillo A, Bouza E. Chlamydophila pneumoniae. Infect Dis Clin North Am. 2010;24(1):61-71.
4. Hagemann JB, Simnacher U, Marschall MT, et al. Analysis of humoral immune responses to recombinant Chlamydia pneumoniae antigens. Int J Infect Dis. 2020;91:232-39.
5. Grayston JT, Wang SP, Kuo CC, et al. Current knowledge on Chlamydia pneumoniae, strain TWAR, an important cause of pneumonia and other acute respiratory diseases. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1989;8(3):191-202.

SHENZHEN YHLO BIOTECH CO., LTD.
Building 1, YHLO Biopark, Baolong 2nd Road, Baolong Subdistrict, Longgang District, Shenzhen, Guangdong, 518116, China
TEL: +86-0755-26473359

EC REP Shanghai International Holding Corp. GmbH (Europe)
Eiffestrasse 80, 20537 Hamburg, Germany

ANNEX A:

EXPLANATION OF ABBREVIATION

Abbreviation	Explanation
REF	Catalogue number
CAL	Calibrator
R	Reagent
Σ	Contains sufficient for <n> tests
SYSTEM	Analyzers/Instruments on which reagents can be used
	Manufacturer
EC REP	Authorized representative in the European Community
	Importer
CE 2797	CE Marking of Conformity with notified body ID number
	Caution
	Consult instructions for use
IVD	*In vitro* diagnostic medical device
LOT	Batch code
CN	Country of manufacture, date of manufacture
UDI	Unique device identifier
	Use-by date
2°C 8°C	Temperature limit (2-8°C)
GHS07	Pictograms for caution
	This way up

ANNEX B:

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Hazardous Component: 0.05% ProClin 300
  (reaction mass of: 5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one [EC no. 247-500-7] and 2-methyl-2H-isothiazol-3-one [EC no. 220-239-6] (3:1))
- Signal word: Warning
- Hazard Statements:
  H317: May cause an allergic skin reaction.
- Precautionary Statements:
  P261: Avoid breathing dust/fume/gas/mist/vapour/spray.
  P280: Wear protective gloves.
  P362+P364: Take off contaminated clothing and wash it before reuse.
  P333+P313: If skin irritation or rash occurs: get medical advice/attention.
  P321: Seek immediate care from a doctor.
  P501: Dispose of contents/container in accordance with local/regional/national/international regulations.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

REF	C88033M-S	C88033M	C88033M-L
Σ	1×50 Tests/kit	2×50 Tests/kit	2×150 Tests/kit

CE 2797

SYSTEM iFlash 3000-C; iFlash 1800-A; iFlash 1200-A; iFlash 9000-A

IVD *In vitro* diagnostic medical device

NAME

iFlash-CMV IgM

BASIC UDI-DI

GMN:692591270104GW

INTENDED USE

The iFlash-CMV IgM assay is a paramagnetic particle chemiluminescent immunoassay (CLIA) for the qualitative determination of IgM antibodies to cytomegalovirus (CMV) in human serum and plasma collected from individuals suspected of cytomegalovirus infection using the automated Chemiluminescence Immunoassay Analyzer. The iFlash-CMV IgM assay is to be used by laboratory professionals as an aid in diagnosis of cytomegalovirus infection together with other clinical methods.

SUMMARY AND EXPLANATION

Cytomegalovirus (CMV) is a DNA herpesvirus that is common wordewide. CMV is transmition can occur by direct or indirect person-to-person contact with infectious bodily fluids, including semen, cervical or vaginal secretions, saliva, urine, and blood products.[1,2,3] CMV infection is usually mild and asymptomatic in man. However, in pregnant women, newborns, and immunocompromised individuals, CMV infections may pose a significant medical risk.[4,5,6,7]

Serologic testing is used to diagnose CMV infection. Recent or prior CMV infection can be diagnosed by measuring the presence of anti-CMV IgM and IgG. Typically, CMV infection induces IgM production first, followed by an IgG response.[8] IgG avidity measures antibody maturity, which is very low in the first weeks after a primary infection, and gradually increases with time. Primary infections can be defined by seroconversion of CMV-specific IgG in paired acute and convalescent sera collected 3 to 4 weeks apart, or a positive IgM combined with a low avidity IgG result.[9] Detection of IgM and IgG combined with low IgG avidity suggests a primary infection within the past 2 to 4 months.[10] High IgG avidity suggests that CMV infection occurred more than five months earlier.[11,12]

ASSAY PRINCIPLE

The iFlash-CMV IgM assay is an indirect immunoassay using direct chemiluminometric technique.

- 1st Incubation: Sample is incubated with CMV antigen-coated paramagnetic microparticles. CMV IgM in the sample binds to the CMV antigen coated particles and forms an antigen-antibody complex.
- Washing: Under the magnetic field, magnetic particles are adsorbed to the wall of the reaction vessel, and the unbound materials are washed away by the wash buffer.
- 2nd Incubation: Acridinium-ester-labeled mouse anti-human IgM conjugate is added and forms a new complex.
- Repeat the previous washing step.
- Signal triggering and measuring: The pre-trigger and trigger solutions are added to the reaction mixture. The resulting chemiluminescent reaction is measured as relative light units (RLUs).
- A direct relationship exists between the amount of CMV IgM in the sample and the RLUs detected by the iFlash optical system.
- Results are determined automatically by comparing the relative light units (RLUs) produced by the sample with the RLU of the cut-off value previously obtained by calibration.

REAGENTS

Component	Specification 1×50 Tests/kit	Specification 2×50 Tests/kit	Specification 2×150 Tests/kit	Content
R1	1 pack, 3.5 mL/pack	2 packs, 3.5 mL/pack	2 packs, 8.5 mL/pack	CMV antigen-coated paramagnetic microparticle (E.coli, 0.1 mg/mL), 0.08% ProClin 300 as preservative.
R2	1 pack, 6.5 mL/pack	2 packs, 6.5 mL/pack	2 packs, 15.3 mL/pack	Acridinium-ester-labeled mouse anti-human IgM conjugate (mouse, 0.04 μg/mL), 0.05% ProClin 300 as preservative.
R3	1 pack, 6.5 mL/pack	2 packs, 6.5 mL/pack	2 packs, 15.3 mL/pack	Sample diluent (for pre-dilution), goat anti-human IgG in PBS buffer, 0.05% ProClin 300 as preservative.
CAL1	1 bottle, 1.0 mL /bottle	1 bottle, 1.0 mL /bottle	1 bottle, 1.0 mL /bottle	Calibrator 1, TRIS buffer with protein stabilizer (BSA), 0.05% ProClin 300 as preservative.
CAL2	1 bottle, 1.0 mL /bottle	1 bottle, 1.0 mL /bottle	1 bottle, 1.0 mL /bottle	Calibrator 2, CMV IgM (human) in TRIS buffer with protein stabilizer (BSA), 0.05% ProClin 300 as preservative.

MATERIALS REQUIRED BUT NOT PROVIDED

REF C89999/C89959/C89949, Pre-Trigger Solution (1x): hydrogen peroxide solution.

REF C89998/C89958/C89948, Trigger Solution (1x): sodium hydroxide solution.

REF C89997, Wash Buffer (1x): phosphate buffered saline solution.

REF C80001, Wash Buffer (10x): phosphate buffered saline solution.

REF C6100, Reaction Vessel.

REF ZCC047, CMV IgM Control.

REF CC844, CMV IgM Control.

INSTRUMENT

1×50 Tests/kit and 2×50 Tests/kit reagents apply to Chemiluminescence Immunoassay Analyzer: iFlash 3000-C, iFlash 1200-A, iFlash 1800-A and iFlash 9000 CLIA Analyzer: iFlash 9000-A.

2×150 Tests/kit reagents apply to iFlash 9000 CLIA Analyzer: iFlash 9000-A.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- No known test method can offer the complete assurance that products derived from biological sources (human/animal/microbial) will not transmit infection. Therefore, all biological materials should be considered potentially infectious.
- Exercise the normal precautions required for handling all laboratory reagents.
- Disposal of all waste material should be in accordance with local guidelines.
- Wear gloves when handling specimens or reagents.
- Clean and disinfect all spills of specimens or reagents using a suitable disinfectant.
- Trigger solution contains sodium hydroxide (NaOH) and should be avoided contacting with eyes.
- All laboratory personnel using this product must be appropriately trained in automated immunoassay techniques and use appropriate laboratory and personal protective equipment when handling this kit, and use this product in accordance with the labeling. All laboratory personnel using the assay must also be trained in and be familiar with the interpretation of results of the product.
- For further information on warnings and precautions, see Annex B.
- Any serious incident that has occurred in relation to the device shall be reported to the manufacturer and the competent authority of the Member State in which the user and/or the patient is administrated.
- Safety data sheet refers to the Safety Data Sheet (SDS). Please contact the local sales representatives or marketing@szyhlo.com. The SDS will be provided through e-mail upon request.

REAGENT HANDLING

- The reagents should not be used after the stated expiration date.
- Avoid the formation of bubbles with all reagents.
- The reagents and calibrators in the pack are ready to use.
- Close the bottles of calibrators right after calibration and store at 2-8°C.
- Do not pool reagents within a reagent kit or between reagent kits.
- Prior to loading the iFlash-CMV IgM reagent pack on the system for the first time, resuspend the microparticles by inverting the reagent pack slightly. Visually inspect the bottle to ensure microparticles are resuspended. If microparticles are still sticking to the bottle, continue to invert the bottle until the microparticles are completely resuspended. If the microparticles do not resuspend, do not use.
- For further information on reagent handling precautions during system operation, refer to the iFlash system operating instruction.

STORAGE AND STABILITY

Storage

- Store at 2-8°C in an upright position.
- The kit should be used immediately after taken out from 2-8°C storage.
- The reagent should be avoided from frozen.

Stability

- Unopened at 2-8°C: up to the stated expiration date.
- Opened at 2-8°C: 28 days.
- Store on-board: 28 days.

SPECIMEN COLLECTION AND PREPARATION

- Serum or plasma (lithium heparin, sodium heparin and K_2-EDTA) are the recommended samples.
- Ensure that a complete clot formation in serum specimens has occurred prior to centrifugation. For patients undergoing heparin (anticoagulant) treatment, the time for clot formation in serum specimens should be prolonged.
- Centrifuge the specimens.
- Specimens can be preserved at room temperature (20-25°C) for 8 hours.
- Specimens can be preserved at 2-8°C for 14 days.
- Specimens can be preserved at -20°C for 3 months.
- Frozen specimens must be mixed thoroughly after thawing.
- The samples are suggested to be frozen for no more than 3 times.
- Transfer only the clarified specimen without the lipemic material if the centrifuged specimens has a lipid layer on top.
- Centrifuge the specimens prior to test if clotted fibrin and cellular material exist, or after freeze-thawing.
- Ensure that residual fibrin and cellular matter have been removed prior to analysis.
- Use with caution in handling patient specimens to prevent cross-contamination.
- Do not use heat-inactivated samples.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

- Ensure that the patient samples, calibrators and controls are at ambient temperature (20-25°C) before measurement.
- Other types of sample collection tubes have not been examined by this method yet.
- The type of sample collection tube should be remained the same throughout the whole evaluation process of patient monitoring or serial sample evaluation.
- The testing performance of samples from human body fluid (except serum/plasma) or autopsy is not yet clarified. The instrument is not able to verify different sample types, so the operator should apply the appropriate sample types to the test.

ASSAY PROCEDURE

- Refer to the system operating instruction or the online help system for detailed information on preparing the system.
- Reagent information are automatically read in via the barcode on the reagent bottles. If the barcode cannot be read, enter the sequence number manually.
- Load the iFlash-CMV IgM reagent. The microparticles must be fully suspended before the reagent is loaded.
- Before testing, the instrument will automatically resuspend the microparticles to mix well.
- Carry out calibration, if necessary.
- Place the calibrators CAL1 and CAL2 in the calibrator rack in the sample zone. Only keep calibrators open during calibration.
- Order calibration, and then order sample test through the iFlash software.
- Load samples (10 μL of sample is needed for each determination in addition to the sample container and system dead volumes).
- Click RUN, the iFlash system performs all the functions automatically and calculates the results.

CALIBRATION

- Every iFlash-CMV IgM reagent kit has a QR code label containing the specific information for calibration of the particular reagent lot.
- To perform an iFlash-CMV IgM calibration, test CAL1 and CAL2 in duplicate, RLU of the cutoff value is obtained.
- Once an iFlash-CMV IgM calibration is accepted and stored, all subsequent samples can be tested without further calibration unless:
  - After 28 days when using the same reagent lot.
  - A reagent kit with a new lot number is used.
  - Controls are out of range.
  - Required by pertinent regulations.

QUALITY CONTROL

For quality control, YHLO CMV IgM Control, EVER-BLUE CMV IgM Control are recommended. In addition, other commercially available quality control materials with at least two levels of analyte that have been verified by the laboratory can be used.

Controls for different levels should be run individually at least once every 24 hours when the test is in use, once per reagent kit and after every calibration or in accordance with local regulations, guidelines or accreditation requirements and the user's laboratory quality control requirements. Follow the quality control material's instruction for handling and storage. Each laboratory should establish its own target value and acceptable ranges to assure proper performance. Quality control results that fall outside acceptable ranges may indicate invalid test results, the following actions can be taken:

- Verify that the materials are not expired.
- Verify that required maintenance was performed.
- Verify that the assay was performed according to the instruction for use.
- Rerun the assay with fresh quality control samples.

If necessary, contact your local technical support provider or distributor for assistance.

RESULT

Calculation

The analyzer automatically calculates the cutoff based on the measurement of CAL1 and CAL2. The result of a sample is given either as reactive or nonreactive .

The results are given in AU/mL.

Interpretation of Results

Cut-off value: 20 AU/mL

Nonreactive: <18 AU/mL;

Equivocal: 18 - 22 AU/mL;

Reactive: ≥22 AU/mL.

Individuals with nonreactive results indicate the absence of acute infection.

Samples with equivocal result should be retested. In case the result is still indeterminate, a second sample should be collected within an appropriate period of time (e.g. 2 weeks).

A reactive result indicates past or acute infection. Such individuals are potentially at risk of transmitting CMV infection.

LIMITATIONS

- The iFlash-CMV IgM assay is limited to the determination of CMV IgM in human serum or plasma (lithium heparin, sodium heparin and K_2-EDTA). It has not been validated for use on plasma with other types of anticoagulants.
- If the results are inconsistent with clinical evidence, additional testing is suggested to confirm the result.
- For diagnostic purposes, the results should be interpreted in light of the total clinical presentation of the patient, including symptoms and clinical history results.
- The assay is unaffected (difference less than 10%) by icterus (bilirubin≤30 mg/dL), hemolysis (hemoglobin≤1500 mg/dL), lipemia (triglyceride≤1500 mg/dL) and serum total protein (≤10 g/dL).

- No interference was observed from rheumatoid factors up to a concentration of 2000 IU/mL.
- No interference was observed from HAMA up to a concentration of 600 ng/mL.
- No interference was observed from ANA up to a concentration of 500 AU/mL.
- No interference was observed from AMA up to a concentration of 500 AU/mL.
- No interference was observed from total IgG up to a concentration of 7 g/dL.
- No interference was observed from total IgM up to a concentration of 0.4 g/dL.

PERFORMANCE CHARACTERISTICS

Below are the representative performance data, and the results obtained in individual laboratories may differ.

Precision

Precision was determined using iFlash-CMV IgM, clinical samples and controls according to EP05-A3 of CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): test for 20 days in 3 sites, 2 runs per day, 2 replicates per run. The results of the study are shown below:

Sample	Mean (AU/mL)	Repeatability		Reproducibility	
		SD (AU/mL)	%CV	SD (AU/mL)	%CV
1	10.61	0.594	5.60%	0.985	9.28%
2	23.07	1.131	4.90%	1.780	7.72%
3	156.27	6.784	4.34%	10.042	6.43%
QC 1	9.10	0.538	5.91%	0.801	8.80%
QC 2	55.83	2.436	4.36%	4.063	7.28%

Analytical Specificity

The analytical specificity of iFlash-CMV IgM assay was evaluated with systemic lupus erythematosus patient blood, CMV IgG, Toxo IgM, Rubella IgM, HSV-1 IgM, HSV-2 IgM, HBV IgM, HAV IgM, Mycoplasma pneumoniae IgM, EB VCA IgM, EB EA IgM, VZV IgM, Influenza A virus IgM and Influenza B virus IgM.

Analogue	Number of Samples Tested	Number of Samples Found Nonreactive with iFlash-CMV IgM
Systemic lupus erythematosus patient blood	12	12
CMV IgG	13	13
Toxo IgM	11	11
Rubella IgM	10	10
HSV-1 IgM	12	12
HSV-2 IgM	11	11
HBV IgM	13	13
HAV IgM	10	10
Mycoplasma pneumoniae IgM	11	11
EB VCA IgM	13	13
EB EA IgM	12	12
VZV IgM	11	11
Influenza A virus IgM	13	13
Influenza B virus IgM	10	10
Total	162	162

The following drugs were tested, no interference with the assay was found.

Drug	Concentration
Ganciclovir	800 mg/L
Valganciclovir	900 mg/L

Clinical Performance

A comparison of the iFlash-CMV IgM assay with a commercially available CMV IgM assay using clinical samples was performed.

The positive coincidence rate is 97.16% (95%CI: 93.94%-98.69%).

The negative coincidence rate is 99.76% (95%CI: 98.63%-99.96%).

The total coincidence rate is 98.87% (95%CI: 97.69%-99.45%).

SUMMARY OF SAFETY AND PERFORMANCE

Summary of safety and performance is available at https://ec.europa.eu/tools/eudamed

REFERENCES

1. Bowden RA. Cytomegalovirus infections in transplant patients: methods of prevention of primary cytomegalovirus. Transplant Proc. 199123(3 Suppl 3):136-138, discussion 138.
2. Lang DJ, Kummer JF. Cytomegalovirus in semen: observations in selected populations. J Infect Dis. 1975;132(4):472-473.
3. Reynolds DW, Stagno S, Hosty TS, et al. Maternal cytomegalovirus excretion and perinatal infection. N Engl J Med. 1973;289(1):1-5.
4. Munro SC, Hall B, Whybin LR, Leader L, et al. Diagnosis of and screening for cytomegalovirus infection in pregnant women. J Clin Microbiol. 2005;43(9):4713-4718.
5. Cannon MJ, Davis KF. Washing our hands of the congenital cytomegalovirus disease epidemic. BMC Public Health. 2005;20;5:70.
6. Pass R, Griffiths C, August A. Antibody Response to Cytomegalovirus after Renal Transplantation: Comparison of Patients with Primary and Recurrent Infections. J Infect Dis. 1983;147(1):40-46.
7. Hecker M, Qui D, Marquardt K, et al. Continuous cytomegalovirus seroconversion in a large group of healthy blood donors. Vox Sang. 2004;86(1):41-44.
8. Verma S, Weiskopf D, Gupta A, et al. Cytomegalovirus-specific CD4 T cells are cytolytic and mediate vaccine protection. J Virol. 2015;90(2):650-658.
9. Mace M, Sissoeff L, Rudent A, Grangeot-Keros L. A serological testing algorithm for the diagnosis of primary CMV infection in pregnant women. Prenat Diagn. 2004;24(11):861-863.
10. Lazzarotto T, Guerra B, Lanari M, et al. New advances in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. J Clin Virol. 2008;41(3):192-197.
11. Prince HE, Lape-Nixon M. Role of cytomegalovirus (CMV) IgG avidity testing in diagnosing primary CMV infection during pregnancy. Clin Vaccine Immunol. 2014;21(10):1377-1384.
12. Davis NL, King CC, Kourtis AP. Cytomegalovirus infection in pregnancy. Birth Defects Res. 2017;109(5):336-346.

CMV IgM iFlash
Chemiluminescence Immunoassay Analyzer

SHENZHEN YHLO BIOTECH CO., LTD.
Building 1, YHLO Biopark, Baolong 2nd Road, Baolong Subdistrict, Longgang District, Shenzhen, Guangdong, 518116, China
TEL: +86-0755-26473359

EC REP Shanghai International Holding Corp. GmbH (Europe)
Eiffestrasse 80, 20537 Hamburg, Germany

ANNEX A:

EXPLANATION OF ABBREVIATION

Abbreviation	Explanation
REF	Catalogue number
CAL	Calibrator
R	Reagent
Σ	Contains sufficient for <n> tests
SYSTEM	Analyzers/Instruments on which reagents can be used
	Manufacturer
EC REP	Authorized representative in the European Community
	Importer
CE 2797	CE Marking of Conformity with notified body ID number
	Caution
	Consult instructions for use
IVD	*In vitro* diagnostic medical device
LOT	Batch code
CN	Country of manufacture, date of manufacture
UDI	Unique device identifier
	Use-by date
2°C 8°C	Temperature limit (2-8°C)
	Biological risks
GHS07	Pictograms for caution
	This way up

ANNEX B:

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Hazardous Component: 0.08% ProClin 300
  (reaction mass of: 5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one [EC no. 247-500-7] and 2-methyl-2H-isothiazol-3-one [EC no. 220-239-6] (3:1))
- Signal word: Warning
- Hazard Statements:
  H317: May cause an allergic skin reaction.
- Precautionary Statements:
  P261: Avoid breathing dust/fume/gas/mist/vapour/spray.
  P280: Wear protective gloves.
  P362+P364: Take off contaminated clothing and wash it before reuse.
  P333+P313: If skin irritation or rash occurs: get medical advice/attention.
  P321: Seek immediate care from a doctor.
  P501: Dispose of contents/container in accordance with local/regional/national/international regulations.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

REF C88035G-S C88035G C88035G-L

Σ 1×50 Tests/kit 2×50 Tests/kit 2×150 Tests/kit

CE 2797

SYSTEM iFlash 3000-C; iFlash 1800-A; iFlash 1200-A; iFlash 9000-A

IVD *In vitro* diagnostic medical device

Name

iFlash-Rubella IgG

BASIC UDI-DI

GMN:692591270105GY

INTENDED USE

The iFlash-Rubella IgG assay is a paramagnetic particle chemiluminescent immunoassay (CLIA) for the quantitative determination of IgG antibodies to Rubella virus (RV) in human serum and plasma collected from individuals suspected of rubella infection using the automated Chemiluminescence Immunoassay Analyzer. The iFlash-Rubella IgG assay is to be used by laboratory professionals as an aid in diagnosis of rubella infection together with other clinical methods.

SUMMARY AND EXPLANATION

Rubella is a member of the togaviridae family, usually causing a benign systemic illness resembling a mild case of measles, and previously known as German measle. Normally, the infection is characterized by rash, fever and lymphadenopathy. It can, however, cause severe birth defects when infection occurs early in pregnancy.[1]

Rubella virus is a spherical, enveloped, 40 to 80 nm, 9.6-kb, positive-sense, single-stranded RNA virus. Transmission of Rubella virus from person to person usually occurs via respiratory aerosols. Following inhalation of infected droplets, the virus replicates in the mucosal membranes of the upper respiratory tract, later spreading to regional lymph nodes, leading to the infection of multiple organ systems, including the placenta in cases of infection occurring early in pregnancy. In the absence of pregnancy, rubella is generally a mild, self-limited, and relatively benign infection. However, maternal rubella infection during early pregnancy, may lead to miscarriage, intrauterine fetal death and congenital rubella syndrome (CRS).[2-4]

The humoral immune response to Rubella virus infection produces specific antibodies. Rubella IgM is usually detectable within 2 to 5 days after the appearance of a rash and persists for 1 to 3 months, which is the main method of diagnosis of acute rubella virus infection. Rubella IgG becomes detectable shortly after the appearance of IgM and usually remains detectable lifelong. IgG can be used for the diagnosis of recent rubella infection and CRS. In general, IgG testing is more common in prenatal testing for women of childbearing age. A positive result indicates that the individual has detectable antibodies and therefore is protected against infection. A negative or low-positive result may indicate the need for vaccination. Vaccination of all susceptible patients with rubella vaccine to decrease circulation of the virus are the cornerstones to prevention of Rubella and, more importantly, CRS.[2,4,5]

ASSAY PRINCIPLE

The iFlash-Rubella IgG assay is an indirect immunoassay using direct chemiluminometric technique.

- 1st Incubation: Prediluted sample is incubated with biotinylated rubella virus antigen and streptavidin-coated paramagnetic microparticles. Rubella IgG in the sample binds to the biotinylated rubella virus antigen and forms an antigen-antibody complex.
- Washing: Under the magnetic field, magnetic particles are adsorbed to the wall of the reaction vessel, and the unbound materials are washed away by the wash buffer.
- 2nd Incubation: Acridinium-ester-labeled mouse anti-human IgG conjugate is added and forms a new complex.
- Repeat the previous washing step.
- Signal triggering and measuring: The pre-trigger and trigger solutions are added to the reaction mixture. The resulting chemiluminescent reaction is measured as relative light units (RLUs).
- A direct relationship exists between the amount of Rubella IgG in the sample and the RLUs detected by the iFlash optical system.
- Results are determined via a calibration curve, which is generated by 3-point calibration and a master curve provided from the reagent QR code.

REAGENTS

Component	Specification 1×50 Tests/kit	Specification 2×50 Tests/kit	Specification 2×150 Tests/kit	Content
R1	1 pack, 3.5 mL/pack	2 packs, 3.5 mL/pack	2 packs, 8.5 mL/pack	Streptavidin-coated paramagnetic microparticle (0.2 mg/mL), 0.08% ProClin 300 as preservative.
R2	1 pack, 6.5 mL/pack	2 packs, 6.5 mL/pack	2 packs, 15.3 mL/pack	Acridinium-ester-labeled mouse anti-human IgG conjugate (mouse, 0.1 μg/mL), 0.05% ProClin 300 as preservative.
R3	1 pack, 3.5 mL/pack	2 packs, 3.5 mL/pack	2 packs, 8.5 mL/pack	Biotinylated rubella virus antigen (vero cell, 0.267 μg/mL), 0.08% ProClin 300 as preservative.
R4	1 pack, 6.5 mL/pack	2 packs, 6.5 mL/pack	2 packs, 15.3 mL/pack	Sample diluent (for pre-dilution), PBS buffer, 0.05% ProClin 300 as preservative.

CAL1	1 bottle, 1.0 mL /bottle	1 bottle, 1.0 mL /bottle	1 bottle, 1.0 mL /bottle	Calibrator 1, TRIS buffer with protein stabilizer (BSA), 0.05% ProClin 300 as preservative.
CAL2	1 bottle, 1.0 mL /bottle	1 bottle, 1.0 mL /bottle	1 bottle, 1.0 mL /bottle	Calibrator 2, Rubella IgG (human) in TRIS buffer with protein stabilizer (BSA), 0.05% ProClin 300 as preservative.
CAL3	1 bottle, 1.0 mL /bottle	1 bottle, 1.0 mL /bottle	1 bottle, 1.0 mL /bottle	Calibrator 3, Rubella IgG (human) in TRIS buffer with protein stabilizer (BSA), 0.05% ProClin 300 as preservative.

MATERIALS REQUIRED BUT NOT PROVIDED

REF C89999/C89959/C89949, Pre-Trigger Solution (1x): hydrogen peroxide solution.

REF C89998/C89958/C89948, Trigger Solution (1x): sodium hydroxide solution.

REF C89997, Wash Buffer (1x): phosphate buffered saline solution.

REF C80001, Wash Buffer (10x): phosphate buffered saline solution.

REF C6100, Reaction Vessel.

REF ZCC018, Rubella IgG Control.

REF CC845, Rubella IgG Control.

INSTRUMENT

1×50 Tests/kit and 2×50 Tests/kit reagents apply to Chemiluminescence Immunoassay Analyzer: iFlash 3000-C, iFlash 1200-A, iFlash 1800-A and iFlash 9000 CLIA Analyzer: iFlash 9000-A.

2×150 Tests/kit reagents apply to iFlash 9000 CLIA Analyzer: iFlash 9000-A.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- No known test method can offer the complete assurance that products derived from biological sources (human/animal/microbial) will not transmit infection. Therefore, all biological materials should be considered potentially infectious.
- Exercise the normal precautions required for handling all laboratory reagents.
- Disposal of all waste material should be in accordance with local guidelines.
- Wear gloves when handling specimens or reagents.
- Clean and disinfect all spills of specimens or reagents using a suitable disinfectant.
- Trigger solution contains sodium hydroxide (NaOH) and should be avoided contacting with eyes.
- All laboratory personnel using this product must be appropriately trained in automated immunoassay techniques and use appropriate laboratory and personal protective equipment when handling this kit, and use this product in accordance with the labeling. All laboratory personnel using the assay must also be trained in and be familiar with the interpretation of results of the product.
- For further information on warnings and precautions, see Annex B.
- Any serious incident that has occurred in relation to the device shall be reported to the manufacturer and the competent authority of the Member State in which the user and/or the patient is administrated.
- Safety data sheet refers to the Safety Data Sheet (SDS). Please contact the local sales representatives or marketing@szyhlo.com. The SDS will be provided through e-mail upon request.

REAGENT HANDLING

- The reagents should not be used after the stated expiration date.
- Avoid the formation of bubbles with all reagents.
- The reagents and calibrators in the pack are ready to use.
- Close the bottles of calibrators right after calibration and store at 2-8°C.
- Do not pool reagents within a reagent kit or between reagent kits.
- Prior to loading the iFlash-Rubella IgG reagent pack on the system for the first time, resuspend the microparticles by inverting the reagent pack slightly. Visually inspect the bottle to ensure microparticles are resuspended. If microparticles are still sticking to the bottle, continue to invert the bottle until the microparticles are completely resuspended. If the microparticles do not resuspend, do not use.
- For further information on reagent handling precautions during system operation, refer to the iFlash system operating instruction.

STORAGE AND STABILITY

Storage

- Store at 2-8°C in an upright position.
- The kit should be used immediately after taken out from 2-8°C storage.
- The reagent should be avoided from frozen.

Stability

- Unopened at 2-8°C: up to the stated expiration date.
- Opened at 2-8°C: 56 days.
- Store on-board: 56 days.

SPECIMEN COLLECTION AND PREPARATION

- Serum or plasma (lithium heparin, sodium heparin and K_2-EDTA) are the recommended samples.
- Ensure that a complete clot formation in serum specimens has occurred prior to centrifugation. For patients undergoing heparin (anticoagulant) treatment, the time for clot formation in serum specimens should be prolonged.
- Centrifuge the specimens.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

- Specimens can be preserved at room temperature (20-25°C) for 24 hours.
- Specimens can be preserved at 2-8°C for 12 days.
- Specimens can be preserved at -20°C for 90 days.
- Frozen specimens must be mixed thoroughly after thawing.
- The samples are suggested to be frozen for no more than 3 times.
- Transfer only the clarified specimen without the lipemic material if the centrifuged specimen has a lipid layer on top.
- Centrifuge the specimens prior to test if clotted fibrin and cellular material exist, or after freeze-thawing.
- Ensure that residual fibrin and cellular matter have been removed prior to analysis.
- Use with caution in handling patient specimens to prevent cross-contamination.
- Do not use heat-inactivated samples.
- Ensure that the patient samples, calibrators and controls are at ambient temperature (20-25°C) before measurement.
- Other types of sample collection tubes have not been examined by this method yet.
- The type of sample collection tube should be remained the same throughout the whole evaluation process of patient monitoring or serial sample evaluation.
- The testing performance of samples from human body fluid (except serum/plasma) or autopsy is not yet clarified. The instrument is not able to verify different sample types, so the operator should apply the appropriate sample types to the test.

ASSAY PROCEDURE

- Refer to the system operating instruction or the online help system for detailed information on preparing the system.
- Reagent information are automatically read in via the barcode on the reagent bottles. If the barcode cannot be read, enter the sequence number manually.
- Load the iFlash-Rubella IgG reagent. The microparticles must be fully suspended before the reagent is loaded.
- Before testing, the instrument will automatically resuspend the microparticles to mix well.
- Carry out calibration, if necessary.
- Place the calibrators CAL1, CAL2 and CAL3 in the calibrator rack in the sample zone. Only keep calibrators open during calibration.
- Order calibration, and then order sample test through the iFlash software.
- Load samples (5 μL of sample is needed for each determination in addition to the sample container and system dead volumes).
- Click RUN, the iFlash system performs all the functions automatically and calculates the results.

CALIBRATION

- Traceability: This assay has been standardized against the 1st WHO Reference Standard, NIBSC code: RUBI-1-94.
- Every iFlash-Rubella IgG reagent kit has a QR code label containing the specific information for calibration of the particular reagent lot.
- To perform an iFlash-Rubella IgG calibration, test CAL1, CAL2 and CAL3 in duplicate, and the predefined master curve is adapted to the analyzer.
- Once an iFlash-Rubella IgG calibration is accepted and stored, all subsequent samples can be tested without further calibration unless:
  - After 56 days when using the same reagent lot.
  - A reagent kit with a new lot number is used.
  - Controls are out of range.
  - Required by pertinent regulations.

MEASURING RANGE

0.7-350 IU/mL

Values below the lower limit of measuring range are reported as <0.7 IU/mL. Values above the upper limit of measuring range are reported as >350 IU/mL.

QUALITY CONTROL

For quality control, YHLO Rubella IgG Control, EVER-BLUE Rubella IgG Control are recommended. In addition, other commercially available quality control materials with at least two levels of analyte that have been verified by the laboratory can be used.

Controls for different levels should be run individually at least once every 24 hours when the test is in use, once per reagent kit and after every calibration or in accordance with local regulations, guidelines or accreditation requirements and the user's laboratory quality control requirements. Follow the quality control material's instruction for handling and storage. Each laboratory should establish its own target value and acceptable ranges to assure proper performance. Quality control results that fall outside acceptable ranges may indicate invalid test results, the following actions can be taken:

- Verify that the materials are not expired.
- Verify that required maintenance was performed.
- Verify that the assay was performed according to the instruction for use.
- Rerun the assay with fresh quality control samples.

If necessary, contact your local technical support provider or distributor for assistance.

RESULT

Calculation

The iFlash system utilizes a 4 Parameter Logistic Curve fit data reduction method to generate a calibration curve and automatically calculates the analyte concentration of each sample.

The results are given in IU/mL.

Expected Values

A study was conducted on samples from 200 patients confirmed with Rubella IgG positive and 200 healthy individuals, ROC curve method was used to analyze the test results and the cut-off value of iFlash-Rubella IgG was determined as 10 IU/mL.

Interpretation of Results

Nonreactive: < 10 IU/mL;

Reactive: ≥ 10 IU/mL.

A nonreactive result indicates the sample is considered negative for Rubella IgG.

A reactive result indicates the sample is considered positive for Rubella IgG. The presence of Rubella IgG is an indication of previous exposure either by prior infection or by vaccination.

It is recommended that each laboratory establish its own cut-off value for the specific population.

LIMITATIONS

- The iFlash-Rubella IgG assay is limited to the determination of Rubella IgG in human serum or plasma (lithium heparin, sodium heparin and K_2-EDTA). It has not been validated for use on plasma with other types of anticoagulants.
- If the results are inconsistent with clinical evidence, additional testing is suggested to confirm the result.
- For diagnostic purposes, the results should be interpreted in light of the total clinical presentation of the patient, including symptoms and clinical history results.
- The assay is unaffected (difference less than 10%) by icterus (bilirubin≤30 mg/dL), hemolysis (hemoglobin ≤1500 mg/dL), lipemia (triglyceride≤3000 mg/dL), biotin (≤200 ng/mL), serum total protein (≤10 g/dL), serum total IgG(≤5 g/dL) and serum total IgM(≤0.4 g/dL).
- No interference was observed from rheumatoid factors up to a concentration of 2000 IU/mL.
- No interference was observed from HAMA up to a concentration of 600 ng/mL.
- No interference was observed from ANA up to a concentration of 500 AU/mL.
- No interference was observed from AMA up to a concentration of 500 AU/mL.

PERFORMANCE CHARACTERISTICS

Below are the representative performance data, and the results obtained in individual laboratories may differ.

Precision

Precision was determined using iFlash-Rubella IgG, clinical samples and controls according to EP05-A3 of CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): test for 20 days in 3 sites, 2 runs per day, 2 replicates per run. The results of the study are shown below:

Sample	Mean (IU/mL)	Repeatability SD (IU/mL)	Repeatability %CV	Reproducibility SD (IU/mL)	Reproducibility %CV
1	4.11	0.205	4.99%	0.318	7.74%
2	12.80	0.432	3.38%	0.795	6.21%
3	222.36	5.738	2.58%	10.833	4.87%
QC 1	5.48	0.260	4.74%	0.427	7.79%
QC 2	27.74	0.911	3.28%	1.644	5.93%

Analytical Sensitivity

The limit of blank, limit of detection and limit of quantitation were determined in accordance with the CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP17-A2 requirements.

Limit of Blank = 0.2 IU/mL

Limit of Detection = 0.7 IU/mL

Limit of Quantitation = 1.5 IU/mL

Linearity Range

0.7-350 IU/mL

The linearity was determined in accordance with the CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP6-A requirements.

Analytical Specificity

The analytical specificity of iFlash-Rubella IgG assay was evaluated with the following analogues.

Analogue	Number of Specimens Tested	Number of Specimens Found Nonreactive with iFlash-Rubella IgG
SLE	12	12
Toxo IgG	15	15
Rubella IgM	14	14
CMV IgG	12	12
CMV IgM	13	13
EB VCA IgM	12	12
EB VCA IgG	12	12
EB VCA IgA	12	12
EB EA IgM	13	13
EB NA IgG	10	10
EB NA IgM	10	10
HSV 1+2 IgG	11	11
HSV 1+2 IgM	12	12
Anti-HAV IgG	9	9
Anti-HBc IgG	20	20
C.Pneumonia IgM	14	14
C.Pneumonia IgG	13	13
M.Pneumonia IgM	12	12
M.Pneumonia IgG	12	12
Influenza A virus	10	10
Influenza B virus	10	10
ADV	10	10
HIV	10	10
VZV	13	13
Anti-TP	8	8
Total	299	299

Clinical Performance

A comparison of the iFlash-Rubella IgG assay with a commercially available Rubella IgG assay using clinical samples was performed.

The positive coincidence rate is 95.89% (95%CI: 93.79%-97.44%).

The negative coincidence rate is 96.64% (95%CI: 93.19%-98.64%).

The total coincidence rate is 96.11% (95%CI: 94.43%-97.29%).

SUMMARY OF SAFETY AND PERFORMANCE

Summary of safety and performance is available at https://ec.europa.eu/tools/eudamed

REFERENCES

1. Mawson AR, Croft AM. Rubella Virus Infection, the Congenital Rubella Syndrome, and the Link to Autism. Int J Environ Res Public Health. 2019;16(19):3543.
2. Dimech W, Grangeot-Keros L, Vauloup-Fellous C. Standardization of Assays That Detect Anti-Rubella Virus IgG Antibodies. Clin Microbiol Rev. 2016;29(1):163-74.
3. George S, Viswanathan R, Sapkal GN. Molecular aspects of the teratogenesis of rubella virus. Biol Res. 2019;52(1):47.
4. Leung AKC, Hon KL, Leong KF. Rubella (German measles) revisited. Hong Kong Med J. 2019;25(2):134-41.
5. Dimech W. Where to Now for Standardization of Anti-Rubella Virus IgG Testing. J Clin Microbiol. 2016;54(7):1682-83.

SHENZHEN YHLO BIOTECH CO., LTD.
Building 1, YHLO Biopark, Baolong 2nd Road, Baolong Subdistrict, Longgang District, Shenzhen, Guangdong, 518116, China
TEL: +86-0755-26473359

EC REP Shanghai International Holding Corp. GmbH (Europe)
Eiffestrasse 80, 20537 Hamburg, Germany

ANNEX A:

EXPLANATION OF ABBREVIATION

Abbreviation	Explanation
REF	Catalogue number
CAL	Calibrator
R	Reagent
Σ	Contains sufficient for <n> tests
SYSTEM	Analyzers/Instruments on which reagents can be used
	Manufacturer
EC REP	Authorized representative in the European Community
	Importer
CE 2797	CE Marking of Conformity with notified body ID number
	Caution
	Consult instructions for use
IVD	*In vitro* diagnostic medical device
LOT	Batch code
CN	Country of manufacture, date of manufacture
UDI	Unique device identifier
	Use-by date
2°C 8°C	Temperature limit (2-8°C)
	Biological risks
GHS07	Pictograms for caution
	This way up

ANNEX B:

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Hazardous Component: 0.08% ProClin 300 (reaction mass of: 5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one [EC no. 247-500-7] and 2-methyl-2H-isothiazol-3-one [EC no. 220-239-6] (3:1))
- Signal word: Warning
- Hazard Statements:
  H317: May cause an allergic skin reaction.
- Precautionary Statements:
  P261: Avoid breathing dust/fume/gas/mist/vapour/spray.
  P280: Wear protective gloves.
  P362+P364: Take off contaminated clothing and wash it before reuse.
  P333+P313: If skin irritation or rash occurs: get medical advice/attention.
  P321: Seek immediate care from a doctor.
  P501: Dispose of contents/container in accordance with local/regional/national/international regulations.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

REF	C88038G-S	C88038G	C88038G-L
Σ	1×50 Tests/kit	2×50 Tests/kit	2×150 Tests/kit

CE 2797

SYSTEM iFlash 3000-C; iFlash 1800-A; iFlash 1200-A; iFlash 9000-A

IVD *In vitro* diagnostic medical device

Name

iFlash-HSV-2 IgG

BASIC UDI-DI

GMN:692591270059HJ

INTENDED USE

The iFlash-HSV-2 IgG assay is a paramagnetic particle chemiluminescent immunoassay (CLIA) for the qualitative determination of IgG antibody to herpes simplex virus-2 (HSV-2) in human serum and plasma collected from individuals suspected of HSV-2 infection and women in the early stages of pregnancy using the automated Chemiluminescence Immunoassay Analyzer. The iFlash-HSV-2 IgG is to be used by laboratory professionals as an aid in the diagnosis and assessment of HSV-2 infection together with other clinical methods.

SUMMARY AND EXPLANATION

Herpes simplex virus (HSV) is an enveloped, double-stranded DNA virus morphologically similar to other members of the *Herpetoviridae* family, containing HSV Type 1 (HSV-1) and HSV Type 2 (HSV-2).[1] HSV-1 generally infects the mucous membrane of the eye, mouth and mucocutaneous junctions of the face, and is also one of the most common causes of severe sporadic encephalitis in adults.[2]

In order to adequately contain the spread of HSV, efficient serological testing is important because the existence of type-specific IgG and IgM antibodies in the blood serum offers evidence of HSV-1, HSV-2, or HSV-1 and HSV-2 coinfection.[3,4] Specific IgG antibody generally appears two to three weeks after primary infection, but may fall in titre after a few months.[5] Detection of IgG allows assessment of the patient's immune status and provides serological evidence of prior exposure to HSV. This may aid in the diagnosis of recent HSV infection in paired sera by the presence of seroconversion to HSV-1 or HSV-2 antibody. [6,7]

ASSAY PRINCIPLE

The iFlash-HSV-2 IgG assay is an indirect immunoassay for the qualitative determination of IgG antibody to herpes simplex virus-2 (HSV-2) in human serum and plasma using direct chemiluminometric technique.

- 1st Incubation: Sample is incubated with HSV-2 antigen coated paramagnetic microparticles and sample treating agent. HSV-2 IgG in the sample binds to HSV-2 antigen coated particles and forms an antigen-antibody complex.
- Washing: Under the magnetic field, magnetic particles are adsorbed to the wall of the reaction tube, and the unbound materials are washed away by the wash buffer.
- 2nd Incubation: Acridinium-ester-labeled mouse anti-human IgG is added and forms a new complex.
- Repeat the previous washing step.
- Signal triggering and measuring: The pre-trigger and trigger solutions are added to the reaction mixture. The resulting chemiluminescent reaction is measured as relative light units (RLUs).
- A direct relationship exists between the amount of HSV-2 IgG in the sample and the RLUs detected by the iFlash optical system.
- Results are determined automatically by comparing the relative light units (RLUs) produced by the sample with the RLU of the cutoff value previously obtained by calibration.

REAGENTS

Component	Specification 1×50 Tests/kit	Specification 2×50 Tests/kit	Specification 2×150 Tests/kit	Content
R1	1 pack, 3.5 mL/pack	2 packs, 3.5 mL/pack	2 packs, 8.5 mL/pack	HSV-2 antigen-coated paramagnetic microparticle (*S. cerevisiae*, 0.1 mg/mL), 0.1% ProClin 300 as preservative.
R2	1 pack, 6.5 mL/pack	2 packs, 6.5 mL/pack	2 packs, 15.3 mL/pack	Acridinium-ester-labeled mouse anti-human IgG conjugate (mouse, 0.02 μg/mL), 0.05% ProClin 300 as preservative.
R3	1 pack, 6.5 mL/pack	2 packs, 6.5 mL/pack	2 packs, 15.3 mL/pack	Sample treating agent, phosphate buffer, 0.05% ProClin 300 as preservative.
CAL1	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL /bottle	1 bottle, 1.0 mL /bottle	Calibrator 1, TRIS buffer with protein stabilizer (BSA), 0.05% ProClin 300 as preservative.
CAL2	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL /bottle	1 bottle, 1.0 mL /bottle	Calibrator 2, HSV-2 IgG (human) in TRIS buffer with protein stabilizer (BSA), 0.05% ProClin 300 as preservative.

MATERIALS REQUIRED BUT NOT PROVIDED

REF C89999/C89959/C89949, Pre-Trigger Solution (1x): hydrogen peroxide solution.

REF C89998/C89958/C89948, Trigger Solution (1x): sodium hydroxide solution.

REF C89997, Wash Buffer (1x): phosphate buffered saline solution.

REF C80001, Wash Buffer (10x): phosphate buffered saline solution.

REF C6100, Reaction Vessel.

REF ZCC013, HSV-2 IgG Control.

REF CC839, HSV-2 IgG Control.

INSTRUMENT

1×50 Tests/kit and 2×50 Tests/kit reagents apply to Chemiluminescence Immunoassay Analyzer: iFlash 3000-C, iFlash 1200-A, iFlash 1800-A and iFlash 9000 CLIA Analyzer: iFlash 9000-A.

2×150 Tests/kit reagents apply to iFlash 9000 CLIA Analyzer: iFlash 9000-A.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- No known test method can offer the complete assurance that products derived from biological sources (human/animal/microbial) will not transmit infection. Therefore, all biological materials should be considered potentially infectious.
- Exercise the normal precautions required for handling all laboratory reagents.
- Disposal of all waste material should be in accordance with local guidelines.
- Wear gloves when handling specimens or reagents.
- Clean and disinfect all spills of specimens or reagents using a suitable disinfectant.
- Trigger solution contains sodium hydroxide (NaOH) and should be avoided contacting with eyes.
- All laboratory personnel using this product must be appropriately trained in automated immunoassay techniques and use appropriate laboratory and personal protective equipment when handling this kit, and use this product in accordance with the labelling. All laboratory personnel using the assay must also be trained in and be familiar with the interpretation of results of the product.
- For further information on warnings and precautions, see Annex B.
- Any serious incident that has occurred in relation to the device shall be reported to the manufacturer and the competent authority of the Member State in which the user and/or the patient is administrated.
- Safety data sheet refers to the Safety Data Sheet (SDS). Please contact the local sales representatives or marketing@szyhlo.com. The SDS will be provided through e-mail upon request.

REAGENT HANDLING

- The reagents should not be used after the stated expiration date.
- Avoid the formation of bubbles with all reagents.
- The reagents and calibrators in the pack are ready for use.
- Close the bottles of calibrators right after calibration and store at 2-8°C.
- Do not pool reagents within a reagent kit or between reagent kits.
- Prior to loading the iFlash-HSV-2 IgG reagent pack on the system for the first time, resuspend the microparticles by inverting the reagent pack slightly. Visually inspect the bottle to ensure microparticles are resuspended. If microparticles are still sticking to the bottle, continue to invert the bottle until the microparticles are completely resuspended. If the microparticles do not resuspend, do not use.
- For further information on reagent handling precautions during system operation, refer to the iFlash system operating instruction.

STORAGE AND STABILITY

Storage

- Store at 2-8°C in an upright position.
- The kit should be used immediately after taken out from 2-8°C storage.
- The reagent should be avoided from frozen.

Stability

- Unopened at 2-8°C: up to the stated expiration date.
- Opened at 2-8°C: 56 days.
- Store on-board: 56 days.

SPECIMEN COLLECTION AND PREPARATION

- Serum or plasma (lithium heparin, sodium heparin and K_2-EDTA) are the recommended samples.
- Ensure that a complete clot formation in serum specimens has occurred prior to centrifugation. For patients undergoing heparin (anticoagulant) treatment, the time for clot formation in serum specimens should be prolonged.
- Centrifuge the specimens.
- Specimens can be preserved at room temperature (20-25°C) for 24 hours.
- Specimens can be preserved at 2-8°C for 7 days.
- Specimens can be preserved at -20°C for 90 days.
- Frozen specimens must be mixed thoroughly after thawing.
- The samples are suggested to be frozen for no more than 3 times.
- Transfer only the clarified specimen without the lipemic material if the centrifuged specimen has a lipid layer on top.
- Centrifuge the specimens prior to test if clotted fibrin and cellular material exist, or after freeze-thawing.
- Ensure that residual fibrin and cellular matter have been removed prior to analysis.
- Use with caution in handling patient specimens to prevent cross-contamination.
- Do not use heat-inactivated samples.
- Ensure that the patient samples, calibrators and controls are at ambient temperature (20-25°C) before measurement.
- Other types of sample collection tubes have not been examined by this method yet.
- The type of sample collection tube should be remained the same throughout the whole evaluation process of patient monitoring or serial sample evaluation.
- The testing performance of samples from human body fluid (except serum/plasma) or autopsy is not yet clarified. The instrument is not able to verify different sample types, so the operator should apply the appropriate sample types to the test.

ASSAY PROCEDURE

- Refer to the system operating instruction or the online help system for detailed information on preparing the system.
- Reagent information are automatically read in via the barcode on the reagent bottles. If the barcode cannot be read, enter the sequence number manually.
- Load the iFlash-HSV-2 IgG reagent. The microparticles must be fully suspended before the reagent is loaded.
- Before testing, the instrument will automatically resuspend the microparticles to mix well.
- Carry out calibration, if necessary.
- Place the calibrators CAL1 and CAL2 in the calibrator rack in the sample zone. Only keep calibrators open during calibration.
- Order calibration, and then order sample test through the iFlash software.
- Load samples (5 μL of sample is needed for each determination in addition to the sample container and system dead volumes).
- Click RUN, the iFlash system performs all the functions automatically and calculates the results.

CALIBRATION

- Traceability: This method has been standardized by the YHLO internal standard for HSV-2 IgG.
- Every iFlash-HSV-2 IgG reagent kit has a QR code label containing the specific information for calibration of the particular reagent lot.
- To perform an iFlash-HSV-2 IgG calibration, test CAL1 and CAL2 in duplicate, RLU of the cutoff value is obtained.
- Once an iFlash-HSV-2 IgG calibration is accepted and stored, all subsequent samples can be tested without further calibration unless:
  - After 56 days when using the same reagent lot.
  - A reagent kit with a new lot number is used.
  - Controls are out of range.
  - Required by pertinent regulations.

QUALITY CONTROL

For quality control, YHLO HSV-2 IgG Control, EVER-BLUE HSV-2 IgG Control are recommended. In addition, other commercially available quality control materials with at least two levels of analyte that have been verified by the laboratory can be used.

Controls for different levels should be run individually at least once every 24 hours when the test is in use, once per reagent kit and after every calibration or in accordance with local regulations, guidelines or accreditation requirements and the user's laboratory quality control requirements. Follow the quality control material's instruction for handling and storage. Each laboratory should establish its own target value and acceptable ranges to assure proper performance. Quality control results that fall outside acceptable ranges may indicate invalid test results, the following actions can be taken:

- Verify that the materials are not expired.
- Verify that required maintenance was performed.
- Verify that the assay was performed according to the instruction for use.
- Rerun the assay with fresh quality control samples.

If necessary, contact your local technical support provider or distributor for assistance.

RESULT

Calculation

The analyzer automatically calculates the cutoff based on the measurement of CAL1 and CAL2. The result of a sample is given either as reactive or nonreactive as well as in the form of a cutoff index.

The results are given in COI.

Interpretation of Results

Cut-off value: 1.0 COI

Nonreactive: < 0.9 COI;

Equivocal: 0.9 - 1.1 COI;

Reactive: ≥ 1.1 COI.

Nonreactive results indicate the absence of acute infection.

Samples with equivocal results should be retested. In case the retested result is still indeterminate, a second sample should be collected within an appropriate period of time (e.g. 2 weeks).

A reactive result indicates past or acute infection. Such individuals are potentially at risk of transmitting HSV-2 infection.

LIMITATIONS

- The iFlash-HSV-2 IgG assay is limited to the determination of HSV-2 IgG in human serum or plasma (lithium heparin, sodium heparin and K_2-EDTA). It has not been validated for use on plasma with other types of anticoagulants.
- If the results are inconsistent with clinical evidence, additional testing is suggested to confirm the result.
- For diagnostic purposes, the results should be interpreted in light of the total clinical presentation of the patient, including symptoms and clinical history results.
- The iFlash-HSV-2 IgG kit will not affect the negative or positive judgment of the test result due to the hook effect.
- The assay is unaffected (difference less than 10%) by icterus (bilirubin≤30 mg/dL), hemolysis

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

(hemoglobin≤1500 mg/dL), lipemia (triglyceride≤2000 mg/dL) and serum total protein (≤10 g/dL).

- No interference was observed from rheumatoid factors up to a concentration of 2000 IU/mL.
- No interference was observed from HAMA up to a concentration of 600 ng/mL.
- No interference was observed from ANA up to a concentration of 500 AU/mL.

PERFORMANCE CHARACTERISTICS

Below are the representative performance data, and the results obtained in individual laboratories may differ.

Precision

Precision was determined using iFlash-HSV-2 IgG, clinical samples and controls according to EP05-A3 of CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): test for 20 days in 3 sites, 2 runs per day, 2 replicates per run. The results of the study are shown below:

Sample	Mean (COI)	Repeatability		Reproducibility	
		SD (COI)	%CV	SD (COI)	%CV
1	0.30	0.011	3.67%	0.023	7.67%
2	1.44	0.056	3.89%	0.098	6.81%
3	18.03	0.683	3.79%	1.136	6.30%
QC 1	0.57	0.023	4.04%	0.044	7.72%
QC 2	2.46	0.085	3.46%	0.157	6.38%

Analytical Specificity

The analytical specificity of iFlash-HSV-2 IgG assay was evaluated with EB VCA IgG, HSV-1 IgG, HIV-1/2, Toxo IgG, Rubella IgG, CMV IgG, VZV IgG, Anti-TP, HBsAg, Anti-HAV IgG, *Mycoplasma pn.* IgG and HSV-2 IgM.

Analogue	Number of Specimens Tested	Number of Specimens Found Nonreactive with iFlash-HSV-2 IgG
EB VCA IgG	6	6
HSV-1 IgG	9	9
HIV-1/2	10	10
Toxo IgG	7	7
Rubella IgG	11	11
CMV IgG	13	13
VZV IgG	11	11
Anti-TP	8	8
HBsAg	10	10
Anti-HAV IgG	4	4
Mycoplasma pn. IgG	7	7
HSV-2 IgM	4	4
Total	100	100

Clinical Performance

A comparison of the iFlash-HSV-2 IgG assay with a commercially available HSV-2 IgG assay using clinical samples was performed.

The positive coincidence rate is 96.26% (95%CI: 92.80%-98.09%).

The negative coincidence rate is 95.85% (95%CI: 93.46%-97.40%).

The total coincidence rate is 95.99% (95%CI: 94.15%-97.27%).

SUMMARY OF SAFETY AND PERFORMANCE

Summary of safety and performance is available at https://ec.europa.eu/tools/eudamed

REFERENCES

1. Blaho JA, Morton ER, et al. Herpes simplex virus: propagation, quantification, and storage. Curr Protoc Microbiol. 2005 Oct; Chapter 14: Unit 14E.1.
2. Bradshaw MJ, Venkatesan A. Herpes Simplex Virus-1 Encephalitis in Adults: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. Neurotherapeutics. 2016 Jul; 13(3): 493-508.
3. Morrow R, Friedrich D. Performance of a novel test for IgM and IgG antibodies in subjects with culture-documented genital herpes simplex virus-1 or -2 infection. Clin Microbiol Infect. 2006; 12(5): 463-9.
4. Reward EE, Muo SO, et al. Seroprevalence of herpes simplex virus types 1 and 2 in Nigeria: a systematic review and meta-analyses. Pathog Glob Health. 2019; 113(5): 229-37.
5. Whitley R, Kimberlin DW, et al. Pathogenesis and disease. In: Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, et al., editors. Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis. Cambridge: Cambridge University Press; 2007. Chapter 32.
6. LeGoff J, Péré H, et al. Diagnosis of genital herpes simplex virus infection in the clinical laboratory. Virol J. 2014; 11: 83.
7. Patel R, Green J, et al. 2014 UK national guideline for the management of anogenital herpes. Int J STD AIDS. 2015; 26(11): 763-76.

SHENZHEN YHLO BIOTECH CO., LTD.
Building 1, YHLO Biopark, Baolong 2nd Road, Baolong Subdistrict, Longgang District, Shenzhen, Guangdong, 518116, China
TEL: +86-0755-26473359

EC REP Shanghai International Holding Corp. GmbH (Europe)
Eiffestrasse 80, 20537 Hamburg, Germany

ANNEX A:

EXPLANATION OF ABBREVIATION

Abbreviation	Explanation
REF	Catalogue number
CAL	Calibrator
R	Reagent
Σ	Contains sufficient for <n> tests
SYSTEM	Analyzers/Instruments on which reagents can be used
	Manufacturer
EC REP	Authorized representative in the European Community
	Importer
CE 2797	CE Marking of Conformity with notified body ID number
	Caution
	Consult instructions for use
IVD	*In vitro* diagnostic medical device
LOT	Batch code
CN	Country of manufacture, date of manufacture
UDI	Unique device identifier
	Use-by date
2°C 8°C	Temperature limit (2-8°C)
	Biological risks
GHS07	Pictograms for caution
	This way up

ANNEX B:

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Hazardous Component: 0.1% ProClin 300 (reaction mass of: 5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one [EC no. 247-500-7] and 2-methyl-2H-isothiazol-3-one [EC no. 220-239-6] (3:1))
- Signal word: Warning
- Hazard Statements:

  H317: May cause an allergic skin reaction.

  H412: Harmful to aquatic life with long lasting effects.
- Precautionary Statements:

  P261: Avoid breathing dust/fume/gas/mist/vapour/spray.

  P273: Avoid release to the environment.

  P280: Wear protective gloves.

  P333+P313: If skin irritation or rash occurs: get medical advice/attention.

  P321: Seek immediate care from a doctor.

  P501: Dispose of contents/container in accordance with local/regional/national/international regulations.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

REF	C88040G-S	C88040G	C88040G-L
Σ	1×50 Tests/kit	2×50 Tests/kit	2×150 Tests/kit

CE 2797

SYSTEM iFlash 3000-C; iFlash 1800-A; iFlash 1200-A; iFlash 9000-A

IVD *In vitro* diagnostic medical device

Name

iFlash-HSV-1 IgG

BASIC UDI-DI

GMN:6925912700061H5

INTENDED USE

The iFlash-HSV-1 IgG assay is a paramagnetic particle chemiluminescent immunoassay (CLIA) for the qualitative determination of IgG antibody to herpes simplex virus-1 (HSV-1) in human serum and plasma collected from individuals with suspected or confirmed HSV-1 infection and women in the early stages of pregnancy using the automated Chemiluminescence Immunoassay Analyzer. The iFlash-HSV-1 IgG is to be used by laboratory professional as an aid in the diagnosis and assessment of HSV-1 infection together with other clinical methods.

SUMMARY AND EXPLANATION

Herpes simplex virus (HSV) is an enveloped, double-stranded DNA virus morphologically similar to other members of the *Herpetoviridae* family, containing HSV Type 1 (HSV-1) and HSV Type 2 (HSV-2).[1] Recurrent infections often occur with both viral types despite the presence of circulating antiviral antibodies. HSV-1 generally infects the mucous membrane of the eye, mouth and mucocutaneous junctions of the face, and is also one of the most common causes of severe sporadic encephalitis in adults.[2] An increasing proportion of genital herpes infections caused by HSV-1 are also preceived in the developed world.[3]

Rapid and accurate diagnosis of HSV infection is necessary to ensure early implementation of selective antiviral chemotherapy and to minimize spread of infection. The first humoral immune response to infection is the synthesis of specific anti-HSV IgM antibody which becomes detectable one week after infection.[4] Specific IgG antibody generally appears two to three weeks after primary infection, but may fall in titre after a few months.[5] Detection of IgG allows assessment of the patient's immune status and provides serological evidence of prior exposure to HSV.[6] This may aid in the diagnosis of recent HSV infection in paired sera by the presence of seroconversion to HSV-1 or HSV-2 antibody.

ASSAY PRINCIPLE

The iFlash-HSV-1 IgG assay is an indirect immunoassay for the qualitative determination of HSV-1 IgG in human serum and plasma using chemiluminometric technique.

- First Incubation: Sample diluted by assay diluent are incubated with paramagnetic micro-particles coated with HSV-1 antigen. The specific HSV-1 IgG, if exists in the sample, binds to the HSV-1 antigen coated particles and forms an antigen-antibody complex.
- Washing: Under the magnetic field, magnetic particles are adsorbed to the wall of the reaction vessel, and the unbound materials are washed away by the wash buffer.
- Second Incubation: Acridinium-ester-labeled mouse-anti-human IgG is added and form a new complex.
- Repeat the previous washing step.
- Signal triggering and measuring: The pre-trigger and trigger solutions are added to the reaction mixture. The resulting chemiluminescent reaction is measured as relative light units (RLUs).
- A direct relationship exists between the amount of total HSV-1 IgG in the sample and the RLUs detected by the iFlash optical system.
- Results are determined via a calibration curve, which is generated by 2-point calibration and a master curve provided via the reagent QR code.

REAGENTS

Component	Specification 1×50 Tests/kit	2×50 Tests/kit	2×150 Tests/kit	Content
R1	1 pack, 3.5 mL/pack	2 packs, 3.5 mL/pack	2 packs, 9.1 mL/pack	HSV-1-antigen-coated paramagnetic microparticles (*S. cerevisiae*, 0.12 mg/mL), 0.1% ProClin 300 as preservative.
R2	1 pack, 6.5 mL/pack	2 packs, 6.5 mL/pack	2 packs, 16.3 mL/pack	Acridinium-ester-labeled mouse-anti-human IgG (mouse, 0.01 μg/mL), 0.05% ProClin 300 as preservative.
R3	1 pack, 6.5 mL/pack	2 packs, 6.5 mL/pack	2 packs, 16.3 mL/pack	Sample diluent, Phosphate buffer, 0.05% ProClin 300 as preservative.
CAL1	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	Calibrator 1, TRIS buffer with protein stabilizer (BSA), 0.05% ProClin 300 as preservative.
CAL2	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	Calibrator 2, HSV-1 (human plasma) in TRIS buffer with protein stabilizer (BSA), 0.05% ProClin 300 as preservative.

MATERIALS REQUIRED BUT NOT PROVIDED

REF C89999/C89959/C89949, Pre-Trigger Solution (1x): hydrogen peroxide solution.

REF C89998/C89958/C89948, Trigger Solution (1x): sodium hydroxide solution.

REF C89997, Wash Buffer (1x): phosphate buffered saline solution.

REF C80001, Wash Buffer (10x): phosphate buffered saline solution.

REF C6100, Reaction Vessel.

REF ZCC012, HSV-1 IgG Control.

REF CC837, HSV-1 IgG Control.

INSTRUMENT

1×50 Tests/kit and 2×50 Tests/kit reagents apply to Chemiluminescence Immunoassay Analyzer: iFlash 3000-C, iFlash 1200-A, iFlash 1800-A and iFlash 9000 CLIA Analyzer: iFlash 9000-A.

2×150 Tests/kit reagents apply to iFlash 9000 CLIA Analyzer: iFlash 9000-A.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- No known test method can offer complete assurance that products derived from biological sources (human/animal/microbial) will not transmit infection. Therefore, all biological materials should be considered potentially infectious.
- Exercise the normal precautions required for handling all laboratory reagents.
- Disposal of all waste material should be in accordance with local guidelines.
- Wear gloves when handling specimens or reagents.
- Clean and disinfect all spills of specimens or reagents using a suitable disinfectant.
- Trigger solution contains sodium hydroxide (NaOH) and should be avoided contacting with eyes.
- All laboratory personnel using this product must be appropriately trained in automated immunoassay techniques and use appropriate laboratory and personal protective equipment when handling this kit, and use this product in accordance with the labeling. All laboratory personnel using the assay must also be trained in and be familiar with the interpretation of results of the product.
- For further information on warnings and precautions, see Annex B.
- Any serious incident that has occurred in relation to the device shall be reported to the manufacturer and the competent authority of the Member State in which the user and/or the patient is administrated.
- For material safety data, refer to the Safety Data Sheet (SDS). Please contact the local sales representatives or marketing@szyhlo.com. The SDS will be provided through e-mail upon request.

REAGENT HANDLING

- The reagents should not be used after the stated expiration date.
- Avoid the formation of bubbles with all reagents.
- The reagents in the pack and calibrators are ready for use.
- Close the bottles of calibrator right after calibration and store at 2-8°C.
- Do not pool reagents within a reagent kit or between reagent kits.
- Prior to loading the iFlash-HSV-1 IgG reagent pack on the system for the first time, resuspend the microparticles by inverting the reagent pack slightly. Visually inspect the bottle to ensure microparticles are resuspended. If microparticles are still sticking to the bottle, continue to invert the bottle until the microparticles are completely resuspended. If the microparticles do not resuspend, do not use.
- For further information on reagent handling precautions during system operation, refer to the iFlash system operating instruction.

STORAGE AND STABILITY

Storage:

- Store at 2-8°C in an upright position.
- The kit may be used immediately after taken out from 2-8°C storage.

Stability:

- Unopened at 2-8°C: up to the stated expiration date.
- Opened at 2-8°C: 56 days.
- Store on-board: 56 days.

SPECIMEN COLLECTION AND PREPARATION

- Serum or plasma (potassium EDTA, heparin lithium, and heparin sodium) are the recommended samples.
- Ensure that a complete clot formation in serum specimens has occurred prior to centrifugation. For patients undergoing heparin (anticoagulant) treatment, the time for clot formation in serum specimens should be prolonged.
- Serum and plasma in heparin lithium plasma, heparin sodium and EDTA can be preserved at 25°C for 21 hours.
- Serum can be preserved at 2-8°C for 13 days and plasma in heparin lithium plasma, heparin sodium and EDTA can be preserved at 2-8°C for 10 days.
- Serum and plasma in heparin lithium plasma, heparin sodium and EDTA can be preserved at -20°C for 54 days.
- Centrifuge the specimens.
- Frozen specimens must be mixed thoroughly after thawing.
- The samples are suggested to be frozen and thaw for no more than twice.
- Centrifuge specimens with a lipid layer on the top, and transfer only the clarified specimen without the lipemic material.
- Centrifuge the specimens prior to test if clotted fibrin and cellular material exist, or after freeze-thawing.
- Ensure that residual fibrin and cellular matter have been removed prior to analysis.
- Use with caution in handling patient specimens to prevent cross-contamination.
- Do not use heat-inactivated samples.
- Ensure that the patient samples, calibrators and controls are at ambient temperature (20–25°C) before measurement.
- Other types of sample collection tubes have not been examined by this method yet.
- The type of sample collection tube should be remained the same throughout the whole evaluation process of patient monitoring or serial sample evaluation.
- The testing performance of samples from human body fluid (except serum/plasma) or autopsy is not yet clarified. The instrument is not able to verify different sample types, so the operator should apply the appropriate sample types to the test.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

ASSAY PROCEDURE

- Refer to the system operating instruction or the online help system for detailed information on preparing the system.
- Reagent information are automatically read in via the barcode on the reagent bottles. If the barcode cannot be read, enter the sequence number manually.
- Load the iFlash-HSV-1 IgG reagent. The microparticles must be fully suspended before loading the reagent.
- Before testing, the instrument will automatically resuspend the microparticles to mix well.
- Carry out calibration, if necessary.
- Place the calibrators CAL1 and CAL2 in the calibrator rack in the sample zone. Only keep calibrators open during calibration.
- Order calibration, and then order sample test through the iFlash software.
- Load samples (5 μL of sample is needed for each determination in addition to the sample container and system dead volumes).
- Click RUN, the iFlash System performs all the functions automatically and calculates the results.

CALIBRATION

- Traceability: This method has been standardized by the YHLO internal standard for HSV-1 IgG.
- To perform an iFlash-HSV-1 IgG calibration, test CAL1 and CAL2 in duplicate, the predefined master curve is adapted to the analyzer.
- Once an iFlash-HSV-1 IgG calibration is accepted and stored, all subsequent samples may be tested without further calibration unless:
  - After 56 days when using the same reagent lot.
  - A reagent kit with a new lot number is used.
  - Controls are out of range.
  - Required by pertinent regulations.

QUALITY CONTROL

For quality control, YHLO HSV-1 IgG Control, EVER-BLUE HSV-1 IgG Control are recommended. In addition, other commercially available quality control materials with at least two levels of analyte that have been verified by the laboratory can be used.

Controls for different levels should be run individually at least once every 24 hours when the test is in use, once per reagent kit and after every calibration or in accordance with local regulations, guidelines or accreditation requirements and the user's laboratory quality control requirements. Follow the quality control material's instruction for handling and storage. Each laboratory should establish its own target value and acceptable ranges to assure proper performance. Quality control results that fall outside acceptable ranges may indicate invalid test results, the following actions can be taken:

- Verify that the materials are not expired.
- Verify that required maintenance was performed.
- Verify that the assay was performed according to the instruction for use.
- Rerun the assay with fresh quality control samples.

If necessary, contact your local technical support provider or distributor for assistance.

RESULT

Calculation:

The analyzer automatically calculates the cutoff based on the measurement of CAL1 and CAL2. The result of a sample is given either as reactive or nonreactive as well as in the form of a cut-off index.

The results are given in COI.

Interpretation of Results

Cut-off value: 1.0 COI

Nonreactive: < 0.9 COI

Indeterminate: 0.9 - 1.1 COI

Reactive: ≥ 1.1 COI

Nonreactive results indicate the absence of acute infection.

Samples with equivocal result should be retested. In case the result is still indeterminate, a second sample should be collected within an appropriate period of time (e.g. 2 weeks).

A reactive result indicates past or acute infection. Such individuals are potentially at risk of transmitting HSV-1

infection.

LIMITATIONS

- The iFlash-HSV-1 IgG assay is limited to the determination of HSV-1 IgG in human serum or plasma (lithium heparin, sodium heparin, and potassium EDTA). It has not been validated for use with other types of plasma with other types of anticoagulants.
- If the results are inconsistent with clinical evidence, additional testing is suggested to confirm the result.
- For diagnostic purposes, the results should be interpreted in light of the total clinical presentation of the patient, including symptoms, clinical history results.
- The assay is unaffected (difference less than 10%) by icterus (bilirubin ≤ 30 mg/dL), hemolysis (hemoglobin ≤ 1,500 mg/dL), lipemia (Intralipid ≤ 1,500 mg/dL), total protein (≤10 g/dL) and biotin (≤ 100 ng/mL).

PERFORMANCE CHARACTERISTICS

Below are the representative performance data, and the results obtained in individual laboratories may differ.

Precision

The precision of iFlash HSV-1 IgG was determined using HSV-1 IgG reagents, samples and controls. Three serum samples, consisting low, median, and high concentration of HSV-1 IgG and two quality control materials were assayed using iFlash-HSV-1 IgG.

The repeatability and within-Laboratory precision were determined according to EP5-A3 of CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) requirement which test 20 days with duplicate in each run and two runs per day. The results of the study are shown below:

Sample	Mean (COI)	Repeatability		Within-Laboratory Precision	
		SD (COI)	%CV	SD (COI)	%CV
QC 1	0.71	0.03	4.01%	0.04	5.20%
QC 2	2.62	0.12	4.63%	0.12	4.63%
1	0.85	0.04	5.04%	0.04	5.09%
2	1.48	0.07	4.69%	0.08	5.15%
3	22.97	1.05	4.58%	1.07	4.63%

The reproducibility was confirmed according to EP5-A3 of CLSI which performed test for 5 days in three sites and the 5 replicates per day per site, and calculating percent coefficient of variation (%CV). The results of the study are shown below:

Sample	Mean (COI)	Reproducibility	
		SD (COI)	%CV
QC 1	0.62	0.04	6.49%
QC 2	2.51	0.15	6.08%
1	0.66	0.03	6.03%
2	1.76	0.08	5.06%
3	36.39	1.97	5.43%

Clinical Performance

A comparison of the iFlash-HSV-1 IgG assay with a commercially available HSV-1 IgG assay using clinical samples was performed.

The positive clinical accordance rate is 100% (95% CI: 93.1%-100%).

The negative clinical accordance rate is 90.9% (95%CI: 81.6%-95.8%).

The total clinical accordance rate is 93.3% (95%CI: 87.4%-96.6%).

SUMMARY OF SAFETY AND PERFORMANCE

Summary of safety and performance is available at https://ec.europa.eu/tools/eudamed

REFERENCES

1. Blaho JA, Morton ER, Yedowitz JC. Herpes simplex virus: propagation, quantification, and storage. Curr Protoc Microbiol. 2005 Oct;Chapter 14:Unit 14E.1. doi: 10.1002/9780471729259.mc14e01s00.
2. Bradshaw MJ, Venkatesan A. Herpes Simplex Virus-1 Encephalitis in Adults: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. Neurotherapeutics. 2016 Jul;13(3):493-508. doi: 10.1007/s13311-016-0433-7.
3. Reward EE, Muo SO, Orabueze INA, Ike AC. Seroprevalence of herpes simplex virus types 1 and 2 in Nigeria: a systematic review and meta-analyses. Pathog Glob Health. 2019 Jul;113(5):229-37. doi: 10.1080/20477724.2019.1678938.
4. Yang, K., Liang, Y., Sun, Z., Xue, D., Xu, H., Zhu, M., Peng, H. (2018). T Cell-Derived Lymphotoxin Is Essential for the Anti-Herpes Simplex Virus 1 Humoral Immune Response. Journal of Virology, 92(14). doi:10.1128/jvi.00428-18
5. Whitley R, Kimberlin DW, Prober CG. Pathogenesis and disease. In: Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, et al., editors. Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis. Cambridge: Cambridge University Press; 2007. Chapter 32.
6. Nissen J, Trabjerg B, Pedersen MG, Banasik K, Pedersen OB, Sørensen E, Nielsen KR, Erikstrup C, Petersen MS, Paarup HM, Bruun-Rasmussen P, Westergaard D, Hansen TF, Pedersen CB, Werge T, Torrey F, Hjalgrim H, Mortensen PB, Yolken R, Brunak S, Ullum H, Burgdorf KS. Herpes Simplex Virus Type 1 infection is associated with suicidal behavior and first registered psychiatric diagnosis in a healthy population. Psychoneuroendocrinology. 2019 Oct;108:150-4.doi:10.1016/j.psyneuen.2019.06.01

SHENZHEN YHLO BIOTECH CO., LTD.
Building 1, YHLO Biopark, Baolong 2nd Road, Baolong Subdistrict, Longgang District, Shenzhen, Guangdong, 518116, China
TEL: +86-0755-26473359

EC REP Shanghai International Holding Corp. GmbH (Europe)
Eiffestrasse 80, 20537 Hamburg, Germany

ANNEX A:

Explanation of abbreviation

Abbreviation	Explanation
REF	Catalogue number
CAL	Calibrator
R	Reagent
Σ	Contains sufficient for <n> tests
SYSTEM	Analyzers/Instruments on which reagents can be used
	Manufacturer
EC REP	Authorized representative in the European Community
	Importer
CE 2797	CE Marking of Conformity with notified body ID number
	Caution
	Consult instructions for use
IVD	*In vitro* diagnostic medical device
LOT	Batch code
CN	Country of manufacture, date of manufacture
UDI	Unique device identifier
	Use-by date
2℃ 8℃	Temperature limit (2-8°C)
	Biological risks
GHS07	Pictograms for caution
	This way up

ANNEX B:

WARNINGS AND PRECAUTIONS (Proclin 300)

- Hazardous Component: 0.1% ProClin 300
  (reaction mass of: 5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one [EC no. 247-500-7] and 2-methyl-2H-isothiazol-3-one [EC no. 220-239-6] (3:1))
- Signal word: Warning
- Hazard Statements:
  H317: May cause an allergic skin reaction.
  H412: Harmful to aquatic life with long lasting effects.
- Precautionary Statements:
  P261: Avoid breathing dust/fume/gas/mist/vapour/spray.
  P273: Avoid release to the environment.
  P280: Wear protective gloves.
  P333+P313: If skin irritation or rash occurs: get medical advice/attention.
  P321: Seek immediate care from a doctor.
  P501: Dispose of contents/container in accordance with local/regional/national/international regulations.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

REF C88041M-S C88041M C88041M-L

Σ 1×50 Tests/kit 2×50 Tests/kit 2×150 Tests/kit

CE 2797

SYSTEM iFlash 3000-C; iFlash 1800-A; iFlash 1200-A; iFlash 9000-A

IVD *In vitro* diagnostic medical device

NAME

iFlash-HSV-1 IgM

BASIC UDI-DI

GMN:692591270062H7

INTENDED USE

The iFlash-HSV-1 IgM assay is a paramagnetic particle chemiluminescent immunoassay (CLIA) for the qualitative determination of IgM antibody to herpes simplex virus-1 (HSV-1) in human serum and plasma collected from individuals suspected of HSV-1 infection and women in the early stages of pregnancy using the automated Chemiluminescence Immunoassay Analyzer. The iFlash-HSV-I IgM is to be used by laboratory professionals as an aid in the diagnosis and assessment of HSV-1 infection together with other clinical methods.

SUMMARY AND EXPLANATION

Herpes simplex virus (HSV) is an enveloped, double-stranded DNA virus morphologically similar to other members of the Herpetoviridae family, containing HSV Type 1 (HSV-1) and HSV Type 2 (HSV-2).[1] HSV-1 is mainly transmitted by oral to oral contact to cause infection. However, HSV-1 can also be transmitted through oral-genital contact to cause infection in or around the genital area (genital herpes). HSV-2 is almost exclusively transmitted through genital-to-genital contact during sex, causing infection in the genital or anal area (genital herpes).[2] In order to adequately control the spread of HSV, efficient serological testing is important because the existence of type-specific IgG and IgM antibodies in the blood serum offers evidence of HSV-1, HSV-2, or HSV-1 and HSV-2 coinfection.[3,4] IgM antibodies to HSV are increased to four times the normal value 2-4 weeks after the infection.[5] The presence of HSV-1 IgM antibody in blood is an indicator of active Herpes Type 1 infection. Specific IgG antibody generally appears two to three weeks after primary infection, but may fall in titre after a few months. Detection of IgG allows assessment of the patient's immune status and provides serological evidence of prior exposure to HSV. This may aid in the diagnosis of recent HSV infection in paired sera by the presence of seroconversion to HSV-1 or HSV-2 antibody.[6,7]

ASSAY PRINCIPLE

The iFlash-HSV-1 IgM assay is an indirect immunoassay using direct chemiluminometric technique.

- 1st Incubation: Prediluted sample is incubated with HSV-1 antigen coated paramagnetic microparticles. HSV-1 IgM in the sample binds to the HSV-1 antigen coated particles and forms an antigen-antibody complex.
- Washing: Under the magnetic field, magnetic particles are adsorbed to the wall of the reaction tube, and the unbound materials are washed away by the wash buffer.
- 2nd Incubation: Acridinium-ester-labeled goat anti-human IgM conjugate is added and forms a new complex.
- Repeat the previous washing step.
- Signal triggering and measuring: The pre-trigger and trigger solutions are added to the reaction mixture. The resulting chemiluminescent reaction is measured as relative light units (RLUs).
- A direct relationship exists between the amount of HSV-1 IgM in the sample and the RLUs detected by the iFlash optical system.
- Results are determined automatically by comparing the relative light units (RLUs) produced by the sample with the RLU of the cut-off value previously obtained by calibration.

REAGENTS

Component	Specification 1×50 Tests/kit	2×50 Tests/kit	2×150 Tests/kit	Content
R1	1 pack, 3.5 mL/pack	2 packs, 3.5 mL/pack	2 packs, 8.5 mL/pack	HSV-1 antigen-coated paramagnetic microparticle (Saccharomyces, 0.1 mg/mL), 0.1% ProClin 300 as preservative.
R2	1 pack, 6.5 mL/pack	2 packs, 6.5 mL/pack	2 packs, 15.3 mL/pack	Acridinium-ester-labeled goat anti-human IgM conjugate (goat, 0.04 μg/mL), 0.05% ProClin 300 as preservative.
R3	1 pack, 6.5 mL/pack	2 packs, 6.5 mL/pack	2 packs, 15.3 mL/pack	Sample treating agent, PBS buffer with goat anti-human IgG, 0.05% ProClin 300 as preservative.
CAL1	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	Calibrator 1, HSV-1 IgM negative human plasma in MES buffer with protein stabilizer (BSA), 0.05% ProClin 300 as preservative.
CAL2	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	Calibrator 2, HSV-1 IgM (CHO) in MES buffer with protein stabilizer (BSA), 0.05% ProClin 300 as preservative.

MATERIALS REQUIRED BUT NOT PROVIDED

REF C89999/C89959/C89949, Pre-Trigger Solution (1x): hydrogen peroxide solution.

REF C89998/C89958/C89948, Trigger Solution (1x): sodium hydroxide solution.

REF C89997, Wash Buffer (1x): phosphate buffered saline solution.

REF C80001, Wash Buffer (10x): phosphate buffered saline solution.

REF C6100, Reaction Vessel.

REF ZCC040, HSV-1 IgM Control.

REF CC838, HSV-1 IgM Control.

INSTRUMENT

1×50 Tests/kit and 2×50 Tests/kit reagents apply to Chemiluminescence Immunoassay Analyzer: iFlash 3000-C, iFlash 1200-A, iFlash 1800-A and iFlash 9000 CLIA Analyzer: iFlash 9000-A.

2×150 Tests/kit reagents apply to iFlash 9000 CLIA Analyzer: iFlash 9000-A.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- No known test method can offer the complete assurance that products derived from biological sources (human/animal/microbial) will not transmit infection. Therefore, all biological materials should be considered potentially infectious.
- Exercise the normal precautions required for handling all laboratory reagents.
- Disposal of all waste material should be in accordance with local guidelines.
- Wear gloves when handling specimens or reagents.
- Clean and disinfect all spills of specimens or reagents using a suitable disinfectant.
- Trigger solution contains sodium hydroxide (NaOH) and should be avoided contacting with eyes.
- All laboratory personnel using this product must be appropriately trained in automated immunoassay techniques and use appropriate laboratory and personal protective equipment when handling this kit, and use this product in accordance with the labelling. All laboratory personnel using the assay must also be trained in and be familiar with the interpretation of results of the product.
- For further information on warnings and precautions, see Annex B.
- Any serious incident that has occurred in relation to the device shall be reported to the manufacturer and the competent authority of the Member State in which the user and/or the patient is administrated.
- Safety data sheet refers to the Safety Data Sheet (SDS). Please contact the local sales representatives or marketing@szyhlo.com. The SDS will be provided through e-mail upon request.

REAGENT HANDLING

- The reagents should not be used after the stated expiration date.
- Avoid formation of bubbles with all reagents.
- The reagents and calibrators in the pack are ready to use.
- Close the bottles of calibrators right after calibration and store at 2-8°C.
- Do not pool reagents within a reagent kit or between reagent kits.
- Prior to loading the iFlash-HSV-1 IgM reagent pack on the system for the first time, resuspend the microparticles by inverting the reagent pack slightly. Visually inspect the bottle to ensure microparticles are resuspended. If microparticles are still sticking to the bottle, continue to invert the bottle until the microparticles are completely resuspended. If the microparticles do not resuspend, do not use.
- For further information on reagent handling precautions during system operation, refer to the iFlash system operating instruction.

STORAGE AND STABILITY

Storage

- Store at 2-8°C in an upright position.
- The kit should be used immediately after taken out from 2-8°C storage.
- The reagent should be avoided from frozen.

Stability

- Unopened at 2-8°C: up to the stated expiration date.
- Opened at 2-8°C: 28 days.
- Store on-board: 28 days.

SPECIMEN COLLECTION AND PREPARATION

- Serum or plasma (lithium heparin, sodium heparin and K_2-EDTA) are the recommended samples.
- Ensure that a complete clot formation in serum specimens has occurred prior to centrifugation. For patients undergoing heparin (anticoagulant) treatment, the time for clot formation in serum specimens should be prolonged.
- Centrifuge the specimens.
- Specimens can be preserved at room temperature (20-25°C) for 8 hours.
- Specimens can be preserved at 2-8°C for 5 days.
- Specimens can be preserved at -20°C for 90 days.
- Frozen specimens must be mixed thoroughly after thawing.
- The samples are suggested to be frozen for no more than 3 times.
- Transfer only the clarified specimen without the lipemic material if the centrifuged specimen has a lipid layer on top.
- Centrifuge the specimens prior to test if clotted fibrin and cellular material exist, or after freeze-thawing.
- Ensure that residual fibrin and cellular matter have been removed prior to analysis.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

- Use with caution in handling patient specimens to prevent cross-contamination.
- Do not use heat-inactivated samples.
- Ensure that the patient samples, calibrators and controls are at ambient temperature (20-25°C) before measurement.
- Other types of sample collection tubes have not been examined by this method yet.
- The type of sample collection tube should be remained the same throughout the whole evaluation process of patient monitoring or serial sample evaluation.
- The testing performance of samples from human body fluid (except serum/plasma) or autopsy is not yet clarified. The instrument is not able to verify different sample types, so the operator should apply the appropriate sample types to the test.

ASSAY PROCEDURE

- Refer to the system operating instruction or the online help system for detailed information on preparing the system.
- Reagent information are automatically read in via the barcode on the reagent bottles. If the barcode cannot be read, enter the sequence number manually.
- Load the iFlash-HSV-1 IgM reagent. The microparticles must be fully suspended before the reagent is loaded.
- Before testing, the instrument will automatically resuspend the microparticles to mix well.
- Carry out calibration, if necessary.
- Place the calibrators CAL1 and CAL2 in the calibrator rack in the sample zone. Only keep calibrators open during calibration.
- Order calibration, and then order sample test through the iFlash software.
- Load samples (5 μL of sample is needed for each determination in addition to the sample container and system dead volumes).
- Click RUN, the iFlash system performs all the functions automatically and calculates the results.

CALIBRATION

- Every iFlash-HSV-1 IgM reagent kit has a QR code label containing the specific information for calibration of the particular reagent lot.
- To perform an iFlash-HSV-1 IgM calibration, test CAL1 and CAL2 in duplicate, RLU of the cutoff value is obtained.
- Once an iFlash-HSV-1 IgM calibration is accepted and stored, all subsequent samples can be tested without further calibration unless:
  - After 28 days when using the same reagent lot.
  - A reagent kit with a new lot number is used.
  - Controls are out of range.
  - Required by pertinent regulations.

QUALITY CONTROL

For quality control, YHLO HSV-1 IgM Control, EVER-BLUE HSV-1 IgM Control are recommended. In addition, other commercially available quality control materials with at least two levels of analyte that have been verified by the laboratory can be used.

Controls for different levels should be run individually at least once every 24 hours when the test is in use, once per reagent kit and after every calibration or in accordance with local regulations, guidelines or accreditation requirements and the user's laboratory quality control requirements. Follow the quality control material's instruction for handling and storage. Each laboratory should establish its own target value and acceptable ranges to assure proper performance. Quality control results that fall outside acceptable ranges may indicate invalid test results, the following actions can be taken:

- Verify that the materials are not expired.
- Verify that required maintenance was performed.
- Verify that the assay was performed according to the instruction for use.
- Rerun the assay with fresh quality control samples.

If necessary, contact your local technical support provider or distributor for assistance.

RESULT

Calculation

The analyzer automatically calculates the cutoff based on the measurement of CAL1 and CAL2. The result of a sample is given either as reactive or nonreactive as well as in the form of a cut-off index.

The results are given in COI.

Interpretation of Results

Cut-off value: 1.0 COI

Nonreactive: < 0.9 COI

Equivocal: 0.9-1.1 COI

Reactive: ≥1.1 COI

Nonreactive results indicate the absence of acute infection.

Samples with equivocal results should be retested. In case the retested result is still equivocal, a second sample should be collected within an appropriate period of time (e.g. 2 weeks).

A reactive result indicates past or acute infection. Such individuals are potentially at risk of transmitting HSV-1 infection.

LIMITATIONS

- The iFlash-HSV-1 IgM assay is limited to the determination of HSV-1 IgM in human serum or plasma (lithium heparin, sodium heparin and K_2-EDTA). It has not been validated for use on plasma with other types of anticoagulants.
- If the results are inconsistent with clinical evidence, additional testing is suggested to confirm the result.

- For diagnostic purposes, the results should be interpreted in light of the total clinical presentation of the patient, including symptoms and clinical history results.
- The assay is unaffected (difference less than 10%) by icterus (bilirubin≤30 mg/dL), hemolysis (hemoglobin≤1500 mg/dL), lipemia (triglyceride≤1500 mg/dL) and serum total protein (≤10 g/dL).
- No interference was observed from rheumatoid factors up to a concentration of 2000 IU/mL.
- No interference was observed from HAMA up to a concentration of 600 ng/mL.
- No interference was observed from ANA up to a concentration of 500 AU/mL.

PERFORMANCE CHARACTERISTICS

Below are the representative performance data, and the results obtained in individual laboratories may differ.

Precision

Precision was determined using iFlash-HSV-1 IgM, clinical samples and controls according to EP05-A3 of CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): test for 20 days in 3 sites, 2 runs per day, 2 replicates per run. The results of the study are shown below:

Sample	Mean (COI)	Repeatability		Reproducibility	
		SD (COI)	%CV	SD (COI)	%CV
1	0.40	0.016	4.00%	0.031	7.75%
2	1.53	0.048	3.14%	0.081	5.29%
3	3.10	0.104	3.35%	0.169	5.45%
QC 1	0.59	0.023	3.90%	0.034	5.76%
QC 2	2.89	0.095	3.29%	0.140	4.84%

Analytical Specificity

The analytical specificity of iFlash-HSV-1 IGM assay was evaluated with Toxo IgM, Rubella IgM, CMV IgM, EB VCA IgM, HSV-2 IgM, HBc IgM, HAV IgM, VZV IgM, Mycoplasma pn. IgM, HSV-1 IgG, HIV-1/2 antibody and Anti-TP.

Analogue	Number of Specimens Tested	Number of Specimens Found Nonreactive with iFlash-HSV-1 IgM
Toxo IgM	5	5
Rubella IgM	6	6
CMV IgM	11	11
EB VCA IgM	4	4
HSV-2 IgM	6	6
HBc IgM	6	6
HAV IgM	4	4
VZV IgM	6	6
Mycoplasma pn. IgM	7	7
HSV-1 IgG	8	8
HIV-1/2 antibody	10	10
Anti-TP	9	9
Total	82	82

Clinical Performance

A comparison of the iFlash HSV-1 IgM assay with a commercially available HSV-1 IgM assay using clinical samples was performed.

The positive coincidence rate is 87.56% (95%CI: 82.40%-91.37%)

The negative coincidence rate is 88.92% (95%CI: 85.49%-91.61%).

The total coincidence rate is 88.46% (95%CI: 85.69%-90.75%).

SUMMARY OF SAFETY AND PERFORMANCE

Summary of safety and performance is available at https://ec.europa.eu/tools/eudamed

REFERENCES

1. Brady RC, Bernstein DI. Treatment of herpes simplex virus infections. Antiviral Res. 2004;61(2):73-81.
2. Fatahzadeh M, Schwartz RA. Human herpes simplex virus infections: epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis, and management. J Am Acad Dermatol. 2007;57(5):737-63.
3. Morrow R, Friedrich D. Performance of a novel test for IgM and IgG antibodies in subjects with culture-documented genital herpes simplex virus-1 or -2 infection. Clin Microbiol Infect. 2006;12(5):463-9.
4. Reward EE, Muo SO, et al. Seroprevalence of herpes simplex virus types 1 and 2 in Nigeria: a systematic review and meta-analyses. Pathog Glob Health. 2019;113(5):229-37.
5. Tada DG, Khandelwal N. Serum HSV-1 and 2 IgM in Sexually Transmitted Diseases - More for Screening Less for Diagnosis: An Evaluation of Clinical Manifestation. J Glob Infect Dis. 2012;4(3):S1-4.
6. LeGoff J, Péré H, et al. Diagnosis of genital herpes simplex virus infection in the clinical laboratory. Virol J. 2014;11:83.
7. Patel R, Green J, et al. 2014 UK national guideline for the management of anogenital herpes. Int J STD AIDS. 2015;26(11):763-76.

SHENZHEN YHLO BIOTECH CO., LTD.
Building 1, YHLO Biopark, Baolong 2nd Road, Baolong Subdistrict, Longgang District, Shenzhen, Guangdong, 518116, China
TEL: +86-0755-26473359

EC REP Shanghai International Holding Corp. GmbH (Europe)
Eiffestrasse 80, 20537 Hamburg, Germany

ANNEX A:

EXPLANATION OF ABBREVIATION

Abbreviation	Explanation
REF	Catalogue number
CAL	Calibrator
R	Reagent
Σ	Contains sufficient for <n> tests
SYSTEM	Analyzers/Instruments on which reagents can be used
	Manufacturer
EC REP	Authorized representative in the European Community
	Importer
CE 2797	CE Marking of Conformity with notified body ID number
	Caution
	Consult instructions for use
IVD	*In vitro* diagnostic medical device
LOT	Batch code
CN	Country of manufacture, date of manufacture
UDI	Unique device identifier
	Use-by date
2℃ 8℃	Temperature limit (2-8°C)
	Biological risks
GHS07	Pictograms for caution
	This way up

ANNEX B:

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Hazardous Component: 0.1% ProClin 300 (reaction mass of: 5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one [EC no. 247-500-7] and 2-methyl-2H-isothiazol-3-one [EC no. 220-239-6] (3:1))
- Signal word: Warning
- Hazard Statements:

  H317: May cause an allergic skin reaction.

  H412: Harmful to aquatic life with long lasting effects.
- Precautionary Statements:

  P261: Avoid breathing dust/fume/gas/mist/vapour/spray.

  P273: Avoid release to the environment.

  P280: Wear protective gloves.

  P333+P313: If skin irritation or rash occurs: get medical advice/attention.

  P321: Seek immediate care from a doctor.

  P501: Dispose of contents/container in accordance with local/regional/national/international regulations.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

REF	C89240-S	C89240	C89240-L
Σ	1×50 Tests/kit	2×50 Tests/kit	2×150 Tests/kit

CE 2797

SYSTEM iFlash 3000-C; iFlash 1800-A; iFlash 1200-A; iFlash 9000-A

IVD *In vitro* diagnostic medical device

NAME

iFlash-BNP

BASIC UDI-DI

GMN:692591270040GV

INTENDED USE

The iFlash-BNP assay is a paramagnetic particle chemiluminescent immunoassay (CLIA) for the quantitative determination of B-type natriuretic peptide (BNP) in human plasma collected from individuals suspected or confirmed of heart failure using the automated Chemiluminescence Immunoassay Analyzer. The iFlash-BNP assay is to be used by laboratory professionals as an aid in the diagnosis and monitor of heart failure together with other clinical methods.

SUMMARY AND EXPLANATION

The B-type natriuretic peptide (BNP) belongs to the natriuretic peptide family and it was originally isolated from pig brain tissue in 1988, its synthesis and secretion are mainly in ventricular myocytes.[1-2] Human BNP is a 32 amino acid polypeptide containing a 17 amino acid ring structure with a disulfide bond connecting two cysteine residues.[3-4] The half-life of BNP in human is 20 min and instead of storage in normal physiological myocardial tissue, the synthesis and secretion of BNP protein occur in an explosive way and are rapidly released into surrounding tissues after myocardial synthesis.[5-7] It is now generally accepted that mechanical stretch is the main cause of BNP rise in the myocardium. After mechanical stress acts on cardiomyocytes, BNP may be induced by an endotheline (ET)-independent or an ET-dependent pathway.[8-9]

Heart Failure (HF) and cardiac dysfunction—caused by various causes, such as ischemic heart disease, different types of arrhythmia, and cardiomyopathy—can lead to an increase in BNP and NT-proBNP.[10] BNP and NT-proBNP are highly sensitive and specific indicators of the size of a myocardial infarction, and they are also valuable markers for predicting the prognosis and severity of ischemic heart disease in patients with acute coronary syndrome.[11-12] New York Heart Association (NYHA) classification system, in which patients considered to have NYHA classes I–IV were observed to have gradually increasing plasma BNP concentrations, suggesting that plasma BNP concentration increases with the severity of HF.[13]

Plasma BNP and NT-proBNP levels have prognostic values in patients with cardiovascular diseases, and the reduction of BNP and NT-proBNP level predicts an improvement in clinical symptoms. There is a positive correlation between the risk of death and evaluated BNP or NT-proBNP.[14] Plasma BNP and NT-proBNP are also used clinically to guide the management of patients with HF and cardiac dysfunction, and they are also used as prognostic indicators which can help clinicians adjust their therapy strategy and determine therapy effectiveness to improve a patient's survival.[15-16]

ASSAY PRINCIPLE

The BNP assay is a sandwich immunoassay using direct chemiluminometric technique.

- Incubation: BNP antigen in the sample reacts with anti-BNP-coated paramagnetic microparticles and acridinium-ester-labeled anti-BNP conjugate to form a sandwich complex.
- Washing: Under the magnetic field, magnetic particles are adsorbed to the wall of the reaction tube, and the unbound materials are washed away by the wash buffer.
- Signal triggering and measuring: The pre-trigger and trigger solutions are added to the reaction mixture. The resulting chemiluminescent reaction is measured as relative light units (RLUs).
- A direct relationship exists between the amount of BNP in the sample and the RLUs detected by the iFlash optical system.
- Results are determined from a calibration curve, which is generated by 3-point calibration and a master curve provided via the reagent QR code.

REAGENTS

Component	Specification 1×50 Tests/kit	2×50 Tests/kit	2×150 Tests/kit	Content
R1	1 pack, 3.5 mL/pack	2 packs, 3.5 mL/pack	2 packs, 8.5 mL/pack	Anti-BNP antibody-coated paramagnetic micro-particles (mouse, 0.2 mg/mL); 0.05% ProClin 300 as preservative.
R2	1 pack, 4.0 mL/pack	2 packs, 4.0 mL/pack	2 packs, 7.8 mL/pack	Acridinium-ester-labeled anti-BNP antibody conjugate (mouse, 0.16 μg/mL); 0.05% ProClin 300 as preservative.
CAL1	1 bottle, 1.0 mL /bottle	1 bottle, 1.0 mL /bottle	1 bottle, 1.0 mL /bottle	Calibrator 1, TRIS buffer with protein stabilizer (BSA), 0.05% ProClin 300 as preservative, lyophilized.
CAL2	1 bottle, 1.0 mL /bottle	1 bottle, 1.0 mL /bottle	1 bottle, 1.0 mL /bottle	Calibrator 2, BNP protein (human) in TRIS buffer with protein stabilizer (BSA), 0.05% ProClin 300 as preservative, lyophilized.
CAL3	1 bottle, 1.0 mL /bottle	1 bottle, 1.0 mL /bottle	1 bottle, 1.0 mL /bottle	Calibrator 3, BNP protein (human) in TRIS buffer with protein stabilizer (BSA), 0.05% ProClin 300 as preservative, lyophilized.

MATERIALS REQUIRED BUT NOT PROVIDED

REF C89999/C89959/C89949, Pre-Trigger Solution (1x): hydrogen peroxide solution.

REF C89998/C89958/C89948, Trigger Solution (1x): sodium hydroxide solution.

REF C89997, Wash Buffer (1x): phosphate buffered saline solution.

REF C80001, Wash Buffer (10x): phosphate buffered saline solution.

REF C6100, Reaction Vessel.

REF ZCC081, BNP Control.

REF CC372, BNP Control.

INSTRUMENT

1×50 Tests/kit and 2×50 Tests/kit reagents apply to Chemiluminescence Immunoassay Analyzer: iFlash 3000-C, iFlash 1200-A, iFlash 1800-A and iFlash 9000 CLIA Analyzer: iFlash 9000-A.

2×150 Tests/kit reagents apply to iFlash 9000 CLIA Analyzer: iFlash 9000-A.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- No known test method can offer the complete assurance that products derived from biological sources (human/animal/microbial) will not transmit infection. Therefore, all biological materials should be considered potentially infectious.
- Exercise the normal precautions required for handling all laboratory reagents.
- Disposal of all waste material should be in accordance with local guidelines.
- Wear gloves when handling specimens or reagents.
- Clean and disinfect all spills of specimens or reagents using a suitable disinfectant.
- Trigger solution contains sodium hydroxide (NaOH) and should be avoided contacting with eyes.
- All laboratory personnel using this product must be appropriately trained in automated immunoassay techniques and use appropriate laboratory and personal protective equipment when handling this kit, and use this product in accordance with the labelling. All laboratory personnel using the assay must also be trained in and be familiar with the interpretation of results of the product.
- For further information on warnings and precautions, see Annex B.
- Any serious incident that has occurred in relation to the device shall be reported to the manufacturer and the competent authority of the Member State in which the user and/or the patient is administrated.
- Safety data sheet refers to the Safety Data Sheet (SDS). Please contact the local sales representatives or marketing@szyhlo.com. The SDS will be provided through e-mail upon request.

REAGENT HANDLING

- The reagents should not be used after the stated expiration date.
- Avoid the formation of bubbles with all reagents.
- The reagents in the pack are ready to use.
- Carefully dissolve the content of each bottle of calibrator by adding exactly 1.0 mL of distilled or deionized water. Remain standing-up and closed for 15 minutes to reconstitute. Mix thoroughly and avoid bubble formation.
- Calibrators should be measured within 30 minutes after being dissolved, otherwise preserved as frozen.
- Stability of reconstituted calibrator:

  2-8°C: 18 hours;

  20-25°C: 120 mins;

  -20°C: 30 days;

  Freeze-thaw: no more than 2 times.
- Do not pool reagents within a reagent kit or between reagent kits.
- Prior to loading the iFlash-BNP reagent pack on the system for the first time, resuspend the microparticles by inverting the reagent pack slightly. Visually inspect the bottle to ensure microparticles are resuspended. If microparticles are still sticking to the bottle, continue to invert the bottle until the microparticles are completely resuspended. If the microparticles do not resuspend, do not use.
- For further information on reagent handling precautions during system operation, refer to the iFlash system operating instruction.

STORAGE AND STABILITY

Storage

- Store at 2-8°C in an upright position.
- The kit should be used immediately after removal from 2-8°C storage.
- The reagent should be avoided from frozen.

Stability

- Unopened at 2-8°C: up to the stated expiration date.
- Opened at 2-8°C: 56 days.
- Store on-board: 28 days.

SPECIMEN COLLECTION AND PREPARATION

- EDTA-plasma is the recommended sample.
- Specimens can be preserved at room temperature (20-25°C) for 4 hours.
- Specimens can be preserved at 2-8°C for 24 hours.
- Specimens can be preserved at -20°C for 90 days.
- Frozen specimens must be mixed thoroughly after thawing.
- The samples are suggested to be frozen for no more than 2 times.
- Transfer only the clarified specimen without the lipemic material if the centrifuged specimen has a lipid layer on top.
- Centrifuge the specimens prior to test if clotted fibrin and cellular material exist, or after freeze-thawing.
- Ensure that residual fibrin and cellular matter have been removed prior to analysis.
- Use with caution in handling patient specimens to prevent cross-contamination.
- Do not use heat-inactivated samples.
- Ensure that the patient samples, calibrators and controls are at ambient temperature (20-25°C) before measurement.
- Other types of sample collection tubes have not been examined by this method yet.
- The type of sample collection tube should be remained the same throughout the whole evaluation process of patient monitoring or serial sample evaluation.
- The testing performance of samples from human body fluid (except plasma) or autopsy is not yet clarified. The instrument is not able to verify different sample types, so the operator should apply the appropriate sample types to the test.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

ASSAY PROCEDURE

- Refer to the system operating instruction or the online help system for detailed information on preparing the system.
- Reagent information are automatically read in via the barcodes on the reagent bottles. If the barcode cannot be read, enter the sequence numbers manually.
- Load the iFlash-BNP reagent. The microparticles must be fully suspended before the reagent is loaded.
- Before testing, the instrument will automatically resuspend the microparticles to mix well.
- Carry out calibration, if necessary.
- Place the calibrators CAL1, CAL2 and CAL3 in the calibrator rack in the sample zone. Only keep calibrators open during calibration.
- Order calibration, and then order sample test through the iFlash software.
- Load samples (100 μL of sample is needed for each determination in addition to the sample container and system dead volumes).
- Click RUN, the iFlash system performs all the functions automatically and calculates the results.

CALIBRATION

- Traceability: This method has been standardized by the YHLO internal standard for BNP.
- Every iFlash-BNP reagent kit has a QR code label containing the specific information for calibration of the particular reagent lot.
- To perform an iFlash-BNP calibration, test CAL1, CAL2 and CAL3 in duplicate, and the predefined master curve is adapted to the analyzer.
- Once an iFlash-BNP calibration is accepted and stored, all subsequent samples can be tested without further calibration unless:
  - After 28 days when using the same reagent lot.
  - A reagent kit with a new lot number is used.
  - Controls are out of range.
  - Required by pertinent regulations.

MEASURING RANGE

15-5000 pg/mL

Values below the lower limit of measuring range are reported as <15 pg/mL. Values above the upper limit of measuring range are reported as >5000 pg/mL.

QUALITY CONTROL

For quality control, YHLO BNP Control, EVER-BLUE BNP Control are recommended. In addition, other commercially available quality control materials with at least two levels of analyte that have been verified by the laboratory can be used.

Controls for different levels should be run individually at least once every 24 hours when the test is in use, once per reagent kit and after every calibration or in accordance with local regulations, guidelines or accreditation requirements and the user's laboratory quality control requirements. Follow the quality control material's instruction for handling and storage. Each laboratory should establish its own target value and acceptable ranges to assure proper performance. Quality control results that fall outside acceptable ranges may indicate invalid test results, the following actions can be taken:

- Verify that the materials are not expired.
- Verify that required maintenance was performed.
- Verify that the assay was performed according to the instruction for use.
- Rerun the assay with fresh quality control samples.

If necessary, contact your local technical support provider or distributor for assistance.

RESULT

Calculation

The iFlash system utilizes a 4 Parameter Logistic Curve fit data reduction method to generate a calibration curve and automatically calculates the analyte concentration of each sample.

The results are given in pg/mL.

Expected Values

A study of iFlash-BNP assay on samples from 300 apparently healthy persons of various age groups yielded the following result:

< 100 pg/mL (95th percentile)

It is recommended that each laboratory establish its own expected reference range for the specific population.

LIMITATIONS

- The iFlash-BNP assay is limited to the determination of BNP in human EDTA-plasma. It has not been validated for use on plasma with other types of anticoagulants.
- If the results are inconsistent with clinical evidence, additional testing is suggested to confirm the result.
- For diagnostic purposes, the results should be interpreted in light of the total clinical presentation of the patient, including symptoms and clinical history results.
- Samples containing an apparent BNP level as high as 150000 pg/mL did not exhibit a hook effect in the iFlash-BNP assay.
- The assay is unaffected (difference less than 10%) by icterus (bilirubin≤40 mg/dL), hemolysis (hemoglobin≤1500 mg/dL), lipemia (triglyceride≤3000 mg/dL) and serum total protein (≤10 g/dL).
- No interference was observed from rheumatoid factors up to a concentration of 2000 IU/mL.
- No interference was observed from HAMA up to a concentration of 600 ng/mL.
- No interference was conducted from ANA up to a concentration of 500 AU/mL.

PERFORMANCE CHARACTERISTICS

Below are the representative performance data, and the results obtained in individual laboratories may differ.

Precision

Precision was determined using iFlash-BNP, clinical samples and controls according to EP05-A3 of CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): test for 5 days in 3 sites, 2 runs per day, 3 replicates per run. The results of the study are shown below:

Sample	Mean (pg/mL)	Repeatability		Reproducibility	
		SD (pg/mL)	%CV	SD (pg/mL)	%CV
1	29.963	1.225	4.09%	2.924	9.76%
2	99.974	2.524	2.52%	5.799	5.80%
3	3007.128	55.02	1.83%	115.682	3.85%
QC 1	124.538	2.893	2.32%	7.225	5.80%
QC 2	435.79	15.313	3.51%	31.982	7.34%

Analytical Sensitivity

The limit of blank, limit of detection and limit of quantitation were determined in accordance with the CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP17-A2 requirements.

Limit of Blank = 10 pg/mL

Limit of Detection = 15 pg/mL

Limit of Quantitation = 25 pg/mL

Linearity Range

15-5000 pg/mL

The linearity was determined in accordance with the CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP6-A requirements.

Analytical Specificity

The analytical specificity of iFlash-BNP assay was evaluated with ANP, Angiotensin I, Angiotensin II, Angiotensin III, CNP, NT-proBNP(1-76) and Adrenaline.

Analogue	Concentration	Cross Reactivity
ANP	1000 pg/mL	0.05%
Angiotensin I	600 pg/mL	0.02%
Angiotensin II	600 pg/mL	0.04%
Angiotensin III	1000 pg/mL	0.04%
CNP	1000 pg/mL	0.03%
NT-proBNP (1-76)	1000 pg/mL	0.03%
Adrenaline	1000 pg/mL	<0.01%

The following drugs were tested, no interference with the assay was found.

Drug	Concentration
Phenylbutazone	400 μg/mL
Aspirin	1000 μg/mL
Acetaminophen	200 μg/mL
Ibuprofen	500 μg/mL
N-acetylcysteine	150 μg/mL
Methyldopa	25 μg/mL
Theophyline	60 μg/mL
Metformin	12 μg/mL
Isosorbide dinitrate	6 μg/mL
Rifampicin	48 μg/mL
Tetracycline hydrochloride	24 μg/mL
Cefoxitin	6600 μg/mL
Cyclosporine	2 μg/mL
Metronidazole	125 μg/mL
Ascorbic acid	60 μg/mL
Ampicillin-Na	100 μg/mL
Levodopa	20 μg/mL

Clinical Performance

A comparison of the iFlash-BNP assay (y) with a commercially available BNP assay (x) using clinical samples was performed, and the curve is fitted with linear regression (Passing-Bablok regression).

y = 1.046x + 1.148

T= 0.993

Sample concentration: 15.2-4786.9 pg/mL

Number of samples measured: 193

SUMMARY OF SAFETY AND PERFORMANCE

Summary of safety and performance is available at https://ec.europa.eu/tools/eudamed

REFERENCES

1. Del Ry S, Cabiati M, et al. Natriuretic peptide system and the heart. Front Horm Res. 2014;43:134-43.
2. Sudoh T, Kangawa K, et al. A new natriuretic peptide in porcine brain. Nature. 1988;332(6159):78-81.

3. Cheung BM, Kumana CR. Natriuretic peptides--relevance in cardiovascular disease. JAMA. 1998;280(23):1983-4.
4. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. J Am Coll Cardiol. 2007;50(25):2357-68.
5. Richards AM, Crozier IG, et al. Brain natriuretic peptide: natriuretic and endocrine effects in essential hypertension. J Hypertens. 1993;11(2):163-70.
6. Nakagawa O, Ogawa Y, et al. Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy. Evidence for brain natriuretic peptide as an "emergency" cardiac hormone against ventricular overload. J Clin Invest. 1995;96(3):1280-7.
7. Hama N, Itoh H, et al. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. Circulation. 1995;92(6):1558-64.
8. Volpe M, Rubattu S, Burnett J Jr. Natriuretic peptides in cardiovascular diseases: current use and perspectives. Eur Heart J. 2014;35(7):419-25.
9. Liang F, Lu S, Gardner DG. Endothelin-dependent and -independent components of strain-activated brain natriuretic peptide gene transcription require extracellular signal regulated kinase and p38 mitogen-activated protein kinase. Hypertension. 2000;35(1 Pt 2):188-92.
10. Ponikowski P, Voors AA, et al; Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail. 2016;18(8):891-975.
11. Yancy CW, Jessup M, et al; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2013;62(16):e147-239.
12. Radwan H, Selem A, Ghazal K. Value of N-terminal pro brain natriuretic peptide in predicting prognosis and severity of coronary artery disease in acute coronary syndrome. J Saudi Heart Assoc. 2014;26(4):192-8.
13. Wieczorek SJ, Wu AH, et al. A rapid B-type natriuretic peptide assay accurately diagnoses left ventricular dysfunction and heart failure: a multicenter evaluation. Am Heart J. 2002;144(5):834-9.
14. Khanam SS, Son JW, et al. Prognostic value of short-term follow-up BNP in hospitalized patients with heart failure. BMC Cardiovasc Disord. 2017;17(1):215.
15. Fu S, Ping P, et al. Synthesis, secretion, function, metabolism and application of natriuretic peptides in heart failure. J Biol Eng. 2018;12:2.
16. Guéant Rodriguez RM, Spada R, et al. Homocysteine predicts increased NT-pro-BNP through impaired fatty acid oxidation. Int J Cardiol. 2013;167(3):768-75.

SHENZHEN YHLO BIOTECH CO., LTD.
Building 1, YHLO Biopark, Baolong 2nd Road, Baolong Subdistrict, Longgang District, Shenzhen, Guangdong, 518116, China
TEL: +86-0755-26473359

EC REP Shanghai International Holding Corp. GmbH (Europe)
Eiffestrasse 80, 20537 Hamburg, Germany

ANNEX A:

EXPLANATION OF ABBREVIATION

Abbreviation	Explanation
REF	Catalogue number
CAL	Calibrator
R	Reagent
Σ	Contains sufficient for <n> tests
SYSTEM	Analyzers/Instruments on which reagents can be used
	Manufacturer
EC REP	Authorized representative in the European Community
	Importer
CE 2797	CE Marking of Conformity with notified body ID number
	Caution
	Consult instructions for use
IVD	*In vitro* diagnostic medical device
LOT	Batch code
CN	Country of manufacture, date of manufacture
UDI	Unique device identifier
	Use-by date

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

2°C 8°C	Temperature limit (2-8°C)
	Biological risks
GHS07	Pictograms for caution
	This way up

ANNEX B:

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Hazardous Component: 0.05% ProClin 300
  (reaction mass of: 5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one [EC no. 247-500-7] and 2-methyl-2H-isothiazol-3-one [EC no. 220-239-6] (3:1))
- Signal word: Warning
- Hazard Statements:
  H317: May cause an allergic skin reaction.
- Precautionary Statements:
  P261: Avoid breathing dust/fume/gas/mist/vapour/spray.
  P280: Wear protective gloves.
  P362+P364: Take off contaminated clothing and wash it before reuse.
  P333+P313: If skin irritation or rash occurs: get medical advice/attention.
  P321: Seek immediate care from a doctor.
  P501 :Dispose of contents/container in accordance with local/regional/national/international regulations.

REF	C89241-S	C89241	C89241-L
Σ	1×50 Tests/kit	2×50 Tests/kit	2×150 Tests/kit

CE 2797

SYSTEM iFlash 3000-C; iFlash 1800-A; iFlash 1200-A; iFlash 9000-A

IVD *In vitro* diagnostic medical device

NAME

iFlash-Myoglobin

BASIC UDI-DI

GMN:692591270041GX

INTENDED USE

The iFlash-Myoglobin assay is a paramagnetic particle chemiluminescent immunoassay (CLIA) for the quantitative determination of myoglobin in human serum and plasma collected from individuals suspected or confirmed of myocardial infarction (MI) using the automated Chemiluminescence Immunoassay Analyzer. The iFlash-Myoglobin assay is to be used by laboratory professionals as an aid in the diagnosis and monitor of myocardial infarction together with other clinical methods.

SUMMARY AND EXPLANATION

Myoglobin is a dark red cytoplasmic hemoprotein found only in cardiac myocytes and oxidative skeletal muscle fibers. Similar to hemoglobin, myoglobin functions to reversibly bind oxygen and can form oxymyoglobin, carboxy myoglobin, or metmyoglobin, and either store oxygen or deliver it to muscle cells during periods of hypoxia, anoxia, or increased metabolic activity. [1,2,3] Due to its low molecular weightt (17.8 kDa), myoglobin is released into the blood circulation soon following myocardial injury and is the earliest marker of myocardial infarction (MI) .[4,5]

Myoglobin, starts to increase 2 – 3h after the onset of acute myocardial infarction (AMI), peaks at 6 – 9h after onset and then disappears at 18 – 24 h. Because myoglobin shows such a specific pattern of increase and disappearance, it has been used for the diagnosis of hyper AMI and has received much attention as a parameter of reperfusion after thrombolytic therapy.[6]

While myoglobin is sensitive for cardiac death within the first 24 h, it is not specific for myocardial death. In the absence of skeletal muscle injury and renal failure, however, serial myoglobin testing has been helpful in diagnosing acute MI.[7]

According to National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: Recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases, myoglobin is the marker that most effectively fits the role as an early marker of AMI. A rise in myoglobin is detectable in blood as early as 1-2 h after onset and can be highly effective for AMI rule-out. When an early marker such as myoglobin is used, acute myocardial necrosis can be effectively ruled out within 6-9 h after emergency department (ED) presentation, and a decision to discharge the patient to home or a to low care level bed can be considered.[8]

ASSAY PRINCIPLE

The iFlash-Myoglobin assay is a sandwich immunoassay using direct chemiluminometric technique.

- Incubation: Myoglobin in the sample reacts with anti-myoglobin-coated paramagnetic microparticles and acridinium-labeled anti-myoglobin antibody conjugate to form a sandwich complex.
- Washing: Under the magnetic field, magnetic particles are adsorbed to the wall of the reaction tube, and the unbound materials are washed away by the wash buffer.
- Signal triggering and measuring: The pre-trigger and trigger solutions are added to the reaction mixture. The resulting chemiluminescent reaction is measured as relative light units (RLUs).
- An direct relationship exists between the amount of myoglobin in the sample and the RLUs detected by the iFlash optical system.
- Results are determined via a calibration curve, which is generated by 3-point calibration and a master curve provided from the reagent QR code.

REAGENTS

Component	Specification 1×50 Tests/kit	Specification 2×50 Tests/kit	Specification 2×150 Tests/kit	Content
R1	1 pack, 3.5 mL/pack	2 packs, 3.5 mL/pack	2 packs, 8.5 mL/pack	Anti-myoglobin antibody-coated paramagnetic micro-particles (mouse, 0.15 mg/mL), 0.05% ProClin 300 as preservative.
R2	1 pack, 4.0 mL/pack	2 packs, 4.0 mL/pack	2 packs, 7.8 mL/pack	Acridinium-ester-labeled anti-myoglobin antibody conjugate (mouse, 0.4 μg/mL), 0.05% ProClin 300 as preservative.
R3	1 pack, 6.5 mL/pack	2 packs, 6.5 mL/pack	2 packs, 15.3 mL/pack	Sample treating agent, PBS buffer, 0.05% ProClin 300 as preservative.
CAL1	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	Calibrator 1, TRIS buffer, with protein stabilizer (BSA), 0.05% ProClin 300 as preservative, lyophilized.
CAL2	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	Calibrator 2, myoglobin (human) in TRIS buffer with protein stabilizer (BSA), 0.08% ProClin 300 as preservative, lyophilized.
CAL3	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	Calibrator 3, myoglobin (human) in TRIS buffer with protein stabilizer (BSA), 0.08% ProClin 300 as preservative, lyophilized.

MATERIALS REQUIRED BUT NOT PROVIDED

REF C89999/C89959/C89949, Pre-Trigger Solution (1x): hydrogen peroxide solution.

REF C89998/C89958/C89948, Trigger Solution (1x): sodium hydroxide solution.

REF C89997, Wash Buffer (1x): phosphate buffered saline solution.

REF C80001, Wash Buffer (10x): phosphate buffered saline solution.

REF C6100, Reaction Vessel.

REF ZCC057, Immunoassay Multi Control.

REF CC817, Immunoassay Multi Control.

INSTRUMENT

1×50 Tests/kit and 2×50 Tests/kit reagents apply to Chemiluminescence Immunoassay Analyzer: iFlash 3000-C, iFlash 1200-A, iFlash 1800-A and iFlash 9000 CLIA Analyzer: iFlash 9000-A.

2×150 Tests/kit reagents apply to iFlash 9000 CLIA Analyzer: iFlash 9000-A.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- No known test method can offer the complete assurance that products derived from biological sources (human/animal/microbial) will not transmit infection. Therefore, all biological materials should be considered potentially infectious.
- Exercise the normal precautions required for handling all laboratory reagents.
- Disposal of all waste material should be in accordance with local guidelines.
- Wear gloves when handling specimens or reagents.
- Clean and disinfect all spills of specimens or reagents using a suitable disinfectant.
- Trigger solution contains sodium hydroxide (NaOH) and should be avoided contacting with eyes.
- All laboratory personnel using this product must be appropriately trained in automated immunoassay techniques and use appropriate laboratory and personal protective equipment when handling this kit, and use this product in accordance with the labelling. All laboratory personnel using the assay must also be trained in and be familiar with the interpretation of results of the product.
- For further information on warnings and precautions, see Annex B.
- Any serious incident that has occurred in relation to the device shall be reported to the manufacturer and the competent authority of the Member State in which the user and/or the patient is administrated.
- Safety data sheet refers to the Safety Data Sheet (SDS). Please contact the local sales representatives or marketing@szyhlo.com. The SDS will be provided through e-mail upon request.

REAGENT HANDLING

- The reagents should not be used after the stated expiration date.
- Avoid the formation of bubbles with all reagents.
- The reagents in the pack are ready for use.
- Carefully dissolve the contents of each bottle of calibrator by adding exactly 1.0 mL of distilled or deionized water. Remain standing-up and closed for 15 minutes to reconstitute. Mix thoroughly and avoid bubble formation.
- Calibrators should be measured within 30 minutes after being dissolved, otherwise preserved as frozen.
- Stability of reconstituted calibrator:

  2-8°C: 48 hours;

  20-25°C: 90 minutes;

  -20°C: 56 days;

  Freeze-thaw: no more than 3 times.
- Do not pool reagents within a reagent kit or between reagent kits.
- Prior to loading the iFlash-Myoglobin reagent pack on the system for the first time, resuspend the microparticles by inverting the reagent pack slightly. Visually inspect the bottle to ensure microparticles are resuspended. If microparticles are still sticking to the bottle, continue to invert the bottle until the microparticles are completely resuspended. If the microparticles do not resuspend, do not use.
- For further information on reagent handling precautions during system operation, refer to the iFlash system operating instruction.

STORAGE AND STABILITY

Storage

- Store at 2-8°C in an upright position.
- The kit should be used immediately after taken out from 2-8°C storage.
- The reagent should be avoided from frozen.

Stability

- Unopened at 2-8°C: up to the stated expiration date.
- Opened at 2-8°C: 56 days.
- Store on-board: 56 days.

SPECIMEN COLLECTION AND PREPARATION

- Serum or plasma (lithium heparin, sodium heparin, and K_2-EDTA) are the recommended samples.
- Ensure that a complete clot formation in serum specimens has occurred prior to centrifugation. For patients undergoing heparin (anticoagulant) treatment, the time for clot formation in serum specimens should be prolonged.
- Centrifuge the specimens.
- Specimens can be preserved at room temperature (20-25°C) for 24 hours.
- Specimens can be preserved at 2-8°C for 10 days.
- Specimens can be preserved at -20°C for 90 days.
- Frozen specimens must be mixed thoroughly after thawing.
- The samples are suggested to be frozen for no more than 2 times.
- Transfer only the clarified specimen without the lipemic material if the centrifuged specimen has a lipid layer on top.
- Centrifuge the specimens prior to test if clotted fibrin and cellular material exist, or after freeze-thawing.
- Ensure that residual fibrin and cellular matter have been removed prior to analysis.
- Use with caution in handling patient specimens to prevent cross-contamination.
- Do not use heat-inactivated samples.
- Ensure that the patient samples, calibrators and controls are at ambient temperature (20-25°C) before measurement.
- Other types of sample collection tubes have not been examined by this method yet.
- The type of sample collection tube should be remained the same throughout the whole evaluation process of patient monitoring or serial sample evaluation.
- The testing performance of samples from human body fluid (except serum/plasma) or autopsy is not yet clarified. The instrument is not able to verify different sample types, so the operator should apply the appropriate sample types to the test.

ASSAY PROCEDURE

- Refer to the system operating instruction or the online help system for detailed information on preparing the system.
- Reagent information are automatically read in via the barcodes on the reagent bottles. If the barcode cannot be read, enter the sequence number manually.
- Load the iFlash-Myoglobin reagent. The microparticles must be fully suspended before the reagent is loaded.
- Before testing, the instrument will automatically resuspend the microparticles to mix well.
- Carry out calibration, if necessary.
- Place the calibrators CAL1, CAL2 and CAL3 in the calibrator rack in the sample zone. Only keep calibrators open during calibration.
- Order calibration, and then order sample test through the iFlash software.
- Load samples (10 μL of sample is needed for each determination in addition to the sample container and system dead volumes).
- Click RUN, the iFlash System performs all the functions automatically and calculates the results.

CALIBRATION

- Traceability: This method has been standardized by the YHLO internal standard for myoglobin.
- Every iFlash-Myoglobin reagent kit has a QR code label containing the specific information for calibration of the particular reagent lot.
- To perform an iFlash-Myoglobin calibration, test CAL1, CAL2, and CAL3 in duplicate, and the predefined master curve is adapted to the analyzer.
- Once an iFlash-Myoglobin calibration is accepted and stored, all subsequent samples can be tested without further calibration unless:
  - After 56 days when using the same reagent lot.
  - A reagent kit with a new lot number is used.
  - Controls are out of range.
  - Required by pertinent regulations.

MEASURING RANGE

1-1200 ng/mL

Values below the lower limit of measuring range are reported as <1 ng/mL. Values above the upper limit of measuring range are reported as >1200 ng/mL.

QUALITY CONTROL

For quality control, YHLO Immunoassay Multi Control and EVER-BLUE Immunoassay Multi Control are recommended. In addition, other commercially available quality control materials with at least two levels of analyte that have been verified by the laboratory can be used.

Controls for different levels should be run individually at least once every 24 hours when the test is in use, once per reagent kit and after every calibration or in accordance with local regulations, guidelines or accreditation requirements and the user's laboratory quality control requirements. Follow the quality control material's instruction for handling and storage. Each laboratory should establish its own target value and acceptable ranges to assure proper performance. Quality control results that fall outside acceptable ranges may indicate invalid test results, the following actions can be taken:

- Verify that the materials are not expired.
- Verify that required maintenance was performed.
- Verify that the assay was performed according to the instruction for use.
- Rerun the assay with fresh quality control samples.

If necessary, contact your local technical support provider or distributor for assistance.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

RESULT

Calculation

The iFlash system utilizes a 4 Parameter Logistic Curve fit data reduction method to generate a calibration curve and automatically calculates the analyte concentration of each sample.

The results are given in ng/mL.

Expected Values

A study of iFlash-Myoglobin assay on samples from 262 apparently healthy persons of various age groups yielded the following result:

Reference Group	Number	2.5th-97.5th Percentile
Female	125	14.2-61.2 ng/mL
Male	137	17.8-106.4 ng/mL

It is recommended that each laboratory establish its own expected reference range for the specific population.

LIMITATIONS

- The iFlash-Myoglobin assay is limited to the determination of myoglobin in human serum or plasma (lithium heparin, sodium heparin, K_2-EDTA). It has not been validated for use on plasma with other types of anticoagulants.
- If the results are inconsistent with clinical evidence, additional testing is suggested to confirm the result.
- For diagnostic purposes, the results should be interpreted in light of the total clinical presentation of the patient, including symptoms and clinical history results.
- Samples containing an apparent myoglobin level as high as 1,000,000 ng/mL did not exhibit a hook effect in the iFlash-Myoglobin assay.
- The assay is unaffected (difference less than 10%) by icterus (bilirubin≤40 mg/dL), hemolysis (hemoglobin≤1,000 mg/dL), lipemia (triglycerides≤2,000 mg/dL) and serum total protein (≤10 g/dL) .
- No interference was observed from rheumatoid factors up to a concentration of 2,000 IU/mL.
- No interference was observed from HAMA up to a concentration of 600 ng/mL.
- No interference was observed from ANA up to a concentration of 500 AU/mL.

PERFORMANCE CHARACTERISTICS

Below are the representative performance data, and the results obtained in individual laboratories may differ.

Precision

Precision was determined using iFlash-Myoglobin, clinical samples and controls according to EP05-A3 of CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): test for 5 days in 3 sites, 2 runs per day, 3 replicates per run.The results of the study are shown below:

Sample	Mean (ng/mL)	Repeatability SD (ng/mL)	Repeatability %CV	Reproducibility SD (ng/mL)	Reproducibility %CV
1	59.64	4.336	7.27%	6.460	10.83%
2	123.08	6.856	5.57%	11.800	9.59%
3	711.73	33.659	4.73%	56.170	7.89%
QC 1	36.35	2.314	6.37%	4.376	12.04%
QC 2	164.96	9.096	5.51%	15.910	9.64%

Analytical Sensitivity

The limit of blank, limit of detection and limit of quantitation were determined in accordance with the CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP17-A2 requirements.

Limit of Blank = 0.5 ng/mL

Limit of Detection = 1 ng/mL

Limit of Quantitation = 2 ng/mL

Linearity Range

1-1200 ng/mL

The linearity was determined in accordance with the CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP6-A requirements.

Analytical Specificity

The analytical specificity of iFlash-Myoglobin assay was evaluated with hemoglobin.

Analogue	Concentration	Cross Reactivity
Hemoglobin	1000 mg/dL	<0.01%

Clinical Performance

A comparison of the iFlash-Myoglobin assay (y) with a commercially available myoglobin assay (x) using clinical samples was performed, and the curve is fitted with linear regression (Passing-Bablok regression).

Y = 1.033x + 1.351

T = 0.996

Sample concentration: 21.1-1115 ng/mL

Number of samples measured: 105

SUMMARY OF SAFETY AND PERFORMANCE

Summary of safety and performance is available at https://ec.europa.eu/tools/eudamed

REFERENCES

1. Zafar Gondal A, Foris LA, et al. Serum Myoglobin. [Updated 2020 Sep 2]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
2. Giuliani KTK, Kassianos AJ, et al. Pigment Nephropathy: Novel Insights into Inflammasome-Mediated Pathogenesis. Int J Mol Sci. 2019;20(8).
3. Chambers K, Ashraf MA, et al. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): 2020. Physiology, Hepcidin.
4. Kontos M C, Anderson F P, et al. Use of the combination of myoglobin and CK-MB mass for the rapid diagnosis of acute myocardial infarction[J]. American Journal of Emergency Medicine, 1997, 15(1): 14-9.

5. Winter R, Lijmer J G, et al. Diagnostic accuracy of myoglobin concentration for the early diagnosis of acute myocardial infarction[J]. Annals of Emergency Medicine, 2000, 35(2): 113-20.
6. Yamamoto M, Komiyama N, et al. Usefulness of rapid quantitative measurement of myoglobin and troponin T in early diagnosis of acute myocardial infarction[J]. Circulation Journal, 2004, 68(7): 639-44.
7. SMMD Alan, Kathleen T, et al. A Prospective Study of an Algorithm Using Cardiac Troponin I and Myoglobin as Adjuncts in the Diagnosis of Acute Myocardial Infarction and Intermediate Coronary Syndromes in a Veteran's Hospital[J]. Clinical Cardiology, 2010, 23(12): 915-20.
8. Wu AH, Apple FS, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases[J]. Clin Chem. 1999, 45(7): 1104-21.

SHENZHEN YHLO BIOTECH CO., LTD.
Building 1, YHLO Biopark, Baolong 2nd Road, Baolong Subdistrict, Longgang District, Shenzhen, Guangdong, 518116, China
TEL: +86-0755-26473359

EC REP Shanghai International Holding Corp. GmbH (Europe)
Eiffestrasse 80, 20537 Hamburg, Germany

ANNEX A:

EXPLANATION OF ABBREVIATION

Abbreviation	Explanation
REF	Catalogue number
CAL	Calibrator
R	Reagent
Σ	Contains sufficient for <n> tests
SYSTEM	Analyzers/Instruments on which reagents can be used
	Manufacturer
EC REP	Authorized representative in the European Community
	Importer
CE 2797	CE Marking of Conformity with notified body ID number
	Caution
	Consult instructions for use
IVD	*In vitro* diagnostic medical device
LOT	Batch code
CN	Country of manufacture, date of manufacture
UDI	Unique device identifier
	Use-by date
2°C 8°C	Temperature limit (2-8°C)
	Biological risks
GHS07	Pictograms for caution
	This way up

ANNEX B:

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Hazardous Component: 0.08% Proclin 300 (reaction mass of: 5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one [EC no. 247-500-7] and 2-methyl-2H-isothiazol-3-one [EC no. 220-239-6] (3:1))
- Signal word: Warning
- Hazard Statements:

  H317: May cause an allergic skin reaction.
- Precautionary Statements:

  P261: Avoid breathing dust/fume/gas/mist/vapour/spray.

  P280: Wear protective gloves.

  P362+P364: Take off contaminated clothing and wash it before reuse.

  P333+P313: If skin irritation or rash occurs: get medical advice/attention.

  P321: Seek immediate care from a doctor.

  P501: Dispose of contents/container in accordance with local/regional/national/international regulations.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

REF	C89242-S	C89242	C89242-L
Σ	1×50 Tests/kit	2×50 Tests/kit	2×150 Tests/kit

CE 2797

SYSTEM iFlash 3000-C; iFlash 1800-A; iFlash 1200-A; iFlash 9000-A

IVD *In vitro* diagnostic medical device

Name
iFlash-CK-MB

BASIC UDI-DI
GMN:692591270042GZ

INTENDED USE
The iFlash-CK-MB assay is a paramagnetic particle chemiluminescent immunoassay (CLIA) for the quantitative determination of MB isoenzyme of creatine kinase (CK-MB) in human serum and plasma collected from individuals suspected with myocardial infarction (MI) using the automated Chemiluminescence Immunoassay Analyzer. The iFlash-CK-MB assay is to be used by either the healthcare professionals in laboratory or trained personnel in laboratory as an aid in the diagnosis and monitor of myocardial infarction (MI) together with other clinical methods.

SUMMARY AND EXPLANATION
In the cells, the "cytosolic" CK enzymes consist of two subunits, which can be either B (brain type) or M (muscle type).[1] There are, therefore, three different isoenzymes: CK-MM, CK-BB and CK-MB. The functional entity of the latter two mitochondrial CK isoforms is an octamer consisting of four dimers each.[2] The myocardium (heart muscle) expresses CK-MM at 70% and CK-MB at 25–30%.[3] CK-BB is predominantly expressed in brain and smooth muscle, including vascular and uterine tissue.[4] The CK-MB is a cardiac marker used to assist diagnosis of an acute myocardial infarction. It measures the blood level of CK-MB, the bound combination of two variants (isoenzymes CKM and CKB) of the enzyme phosphocreatine kinase.[5] Some diseases also lead to the blood level of CK-MB rising, such as Skeletal muscle damage, Dermatomyositis, Duchenne muscular dystrophy, RAE's syndrome, striated muscle disintegration, drug overdose, delirium tremens or chronic alcoholism.[1,6-8]

In the early 1970s, the World Health Organization (WHO) indicates the combination of total creatine kinase (total CK), CK-myocardial band (CK-MB) are the laboratory biomarkers of myocardial infarction. In 1999, cardiac troponins (cTn) are introduced because of higher sensitivity and specificity.[9] Cardiac troponins (cTn), are the preferred biomarkers to define myocardial infarction and if a cardiac troponin (cTn) assay is not available, the best alternative is CK-MB measured by a mass assay.[10]

ASSAY PRINCIPLE
The CK-MB assay is a sandwich immunoassay using direct chemiluminometric technique.

- Incubation: CK-MB in the sample reacts with anti-CK-MB-coated paramagnetic microparticles and acridinium-ester-labeled anti-CK-MB conjugate to form a sandwich complex
- Washing: Under the magnetic field, magnetic particles are adsorbed to the wall of the reaction tube, and the unbound materials are washed away by the wash buffer.
- Signal triggering and measuring: The pre-trigger and trigger solutions are added to the reaction mixture. The resulting chemiluminescent reaction is measured as relative light units (RLUs).
- A direct relationship exists between the amount of CK-MB in the sample and the RLUs detected by the iFlash optical system.
- Results are determined from a calibration curve, which is generated by 3-point calibration and a master curve provided via the reagent QR code.

REAGENTS

Component	Specification 1×50 Tests/kit	Specification 2×50 Tests/kit	Specification 2×150 Tests/kit	Content
R1	1 pack, 3.5 mL/pack	2 packs, 3.5 mL/pack	2 packs, 9.1 mL/pack	Monoclonal CK-MB antibody-coated paramagnetic micro-particles (mouse, 0.27 mg/mL); 0.05% ProClin 300 as preservative.
R2	1 pack, 4.0 mL/pack	2 packs, 4.0 mL/pack	2 packs, 8.8 mL/pack	Acridinium-ester-labeled monoclonal anti-CK-MB conjugate (mouse, 0.27 mg/mL); 0.05% ProClin 300 as preservative.
CAL1	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	Calibrator 1, TRIS buffer with protein stabilizer, 0.05% ProClin 300 as preservative, lyophilized powder.
CAL2	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	Calibrator 2, CK-MB (Pichia pastoris expressed) in TRIS buffer with protein stabilizer, 0.05% ProClin 300 as preservative, lyophilized powder.
CAL3	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	Calibrator 3, CK-MB (Pichia pastoris expressed) in TRIS buffer with protein stabilizer, 0.05% ProClin 300 as preservative, lyophilized powder.

MATERIALS REQUIRED BUT NOT PROVIDED
REF C89999/C89959/C89949, Pre-Trigger Solution (1x): hydrogen peroxide solution.
REF C89998/C89958/C89948, Trigger Solution (1x): sodium hydroxide solution.
REF C89997, Wash Buffer (1x): phosphate buffered saline solution.

REF C80001, Wash Buffer (10x): phosphate buffered saline solution.
REF C6100, Reaction Vessel.
REF ZCC057, Immunoassay Multi Control.
REF CC817, Immunoassay Multi Control.

INSTRUMENT
1×50 Tests/kit and 2×50 Tests/kit reagents apply to Chemiluminescence Immunoassay Analyzer: iFlash 3000-C, iFlash 1200-A, iFlash 1800-A and iFlash 9000 CLIA Analyzer: iFlash 9000-A.

2×150 Tests/kit reagents apply to iFlash 9000 CLIA Analyzer: iFlash 9000-A.

WARNINGS AND PRECAUTIONS
- No known test method can offer complete assurance that products derived from biological sources (human/animal/microbial) will not transmit infection. Therefore, all biological materials should be considered potentially infectious.
- Exercise the normal precautions required for handling all laboratory reagents.
- Disposal of all waste material should be in accordance with local guidelines.
- Wear gloves when handling specimens or reagents.
- Clean and disinfect all spills of specimens or reagents using a suitable disinfectant.
- Trigger solution contains sodium hydroxide (NaOH) and should be avoided contacting with eyes.
- All laboratory personnel using this product must be appropriately trained in automated immunoassay techniques and use appropriate laboratory and personal protective equipment when handling this kit, and use this product in accordance with the labeling. All laboratory personnel using the assay must also be trained in and be familiar with the interpretation of results of the product.
- For further information on warnings and precautions, see Annex B.
- Any serious incident that has occurred in relation to the device shall be reported to the manufacturer and the competent authority of the Member State in which the user and/or the patient is administrated.
- For material safety data, refer to the Safety Data Sheet (SDS). Please contact the local sales representatives or marketing@szyhlo.com. The SDS will be provided through e-mail upon request.

REAGENT HANDLING
- The reagents may not be used after the stated expiration date.
- Avoid the formation of foam with all reagents.
- The reagents in the pack are ready to use.
- Each tube of lyophilized powder, as a calibrator, needs adding 1.0 mL deionized water, dissolving for 15 minutes and gently blending for the first time.
- Calibrators should be measured within 30 minutes after dissolving, otherwise preserved as frozen.
- Do not pool reagents within a reagent kit or between reagent kits.
- Prior to loading the iFlash-CK-MB reagent pack on the system for the first time, suspend the microparticles by inverting the reagent pack slightly. Visually inspect the bottle to ensure microparticles are resuspended. If microparticles are still sticking to the bottle, continue to invert the bottle until the microparticles are completely resuspended. If the microparticles do not resuspend. Do not use.
- For further information on reagent handling precautions during system operation, refer to the iFlash system operating instruction.

STORAGE AND STABILITY

Storage:
- Store at 2-8°C in an upright position.
- The kit may be used immediately after removal from 2-8°C storage.
- The R2 component should be preserved from light source.
- Do not freeze.

Stability:
- Unopened at 2-8°C: up to the stated expiration date.
- Opened at 2-8°C: 54 days.
- Store on-board: 54 days.

SPECIMEN COLLECTION AND PREPARATION
- Serum or plasma in heparin lithium, heparin sodium, potassium EDTA samples are recommended.
- The criteria of the sample type agreement: The 95% confidence interval of bias has an intersection with -7.5%~7.5%. The slope of the regression equation should be between 0.9~1.1 and the correlation coefficient should be greater than 0.95.
- Ensure that a complete clot formation in serum specimens has occurred prior to centrifugation. For patients undergoing heparin (anticoagulant) treatment, the time for clot formation in serum specimens should be prolonged.
- Centrifuge the specimens.
- Serum and plasma in heparin lithium or in heparin sodium can be preserved for 3 hours under 20-25°C; plasma in potassium EDTA can be preserved for 21 hours under 20-25°C.
- Serum can be preserved for 8 days under 2-8°C; plasma in heparin lithium, heparin sodium or potassium EDTA can be preserved for 10 days under 2-8°C.
- Serum and plasma in heparin lithium or in heparin sodium can be preserved for 81 days under -20°C; plasma in potassium EDTA can be preserved for 54 days under -20°C.
- Frozen specimens must be mixed thoroughly after thawing.
- The samples are suggested to be frozen for no more than twice.
- Transfer only the clarified specimen without the lipemic material if the centrifuged specimen has a lipid layer on top.
- Centrifuge the specimens prior to test if clotted fibrin and cellular material exist, or after freeze-thawing.
- Use with caution in handling patient specimens to prevent cross-contamination.
- Do not use heat-inactivated samples.
- Ensure the patient samples, calibrators and controls are at ambient temperature (20-25°C) before measurement.
- Other types of sample collection tubes have not been examined by this method yet.
- The type of sample collection tube should be remained the same throughout the whole evaluation process of patient monitoring or serial sample evaluation.
- The testing performance of samples from human body fluid (except serum/plasma) or autopsy is not yet clarified. The instrument is not able to verify different sample types, so the operator should apply the appropriate sample types to the test.

ASSAY PROCEDURE
- Refer to the system operating instruction or the online help system for detailed information on preparing the system.
- The test-specific parameters stored in barcode on the reagent pack are read in. In case the barcode cannot be read, enter the sequence numbers manually.
- Load the iFlash-CK-MB reagent. The microparticles must be fully suspended before the reagent is loaded.
- Before testing, the instrument will automatically resuspend the microparticles to mix well.
- Carry out calibration, if necessary.
- Place the calibrators CAL1, CAL2, and CAL3 in the calibrator rack in the sample zone. Only keep calibrators open during calibration.
- Order calibration, and then order sample test through the iFlash software.
- Load samples (50 µL of sample is needed for each determination in addition to the sample container and system dead volumes).
- Click RUN, the iFlash System performs all the functions automatically and calculates the results.

CALIBRATION
- Traceability: This method has been standardized by the YHLO internal standard for CK-MB.
- Every iFlash-CK-MB reagent kit has a QR code label containing the specific information for calibration of the particular reagent lot.
- To perform an iFlash-CK-MB calibration, test CAL1, CAL2 and CAL3 in duplicate, and the predefined master curve is adapted to the analyzer.
- Once an iFlash-CK-MB calibration is accepted and stored, all subsequent samples can be tested without further calibration unless:
  - After 56 days when using the same reagent lot.
  - A reagent kit with a new lot number is used.
  - Controls are out of range.
  - Required by pertinent regulations.

MEASURING RANGE
0.3-280 ng/mL.

Values below the Lower Limit of Measuring Range are reported as < 0.3 ng/mL. Values above the measuring range are reported as > 280 ng/mL

QUALITY CONTROL
For quality control, YHLO Immunoassay Multi Control, EVER-BLUE Immunoassay Multi Control are recommended. In addition, other commercially available quality control materials with at least two levels of analyte that have been verified by the laboratory can be used.

Controls for different levels should be run individually at least once every 24 hours when the test is in use, once per reagent kit and after every calibration or in accordance with local regulations, guidelines or accreditation requirements and the user's laboratory quality control requirements. Follow the quality control material's instruction for handling and storage. Each laboratory should establish its own target value and acceptable ranges to assure proper performance. Quality control results that fall outside acceptable ranges may indicate invalid test results, the following actions can be taken:
- Verify that the materials are not expired.
- Verify that required maintenance was performed.
- Verify that the assay was performed according to the instruction for use.
- Rerun the assay with fresh quality control samples.

If necessary, contact your local technical support provider or distributor for assistance.

RESULT

Calculation:
The iFlash-CK-MB assay utilizes a 4 Parameter Logistic Curve fit data reduction method to generate a calibration curve . The results are given in ng/mL.

Expected Values:
A study of with iFlash-CK-MB assay on samples from 276 apparently healthy males (146) and females (130) of various age groups yielded the following result:

Males < 5.6 ng/mL (95th percentile)

Females < 3.10 ng/mL (95th percentile)

It is recommended that each laboratory establish its own expected reference range for the specific population.

LIMITATIONS
- The iFlash-CK-MB assay is limited to the determination of CK-MB in human serum or plasma (lithium heparin, sodium heparin and potassium EDTA). It has not been validated for use with other types of plasma.
- If the results are inconsistent with clinical evidence,

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

additional testing is suggested to confirm the result.

- For diagnostic purposes, the results should be interpreted in light of the total clinical presentation of the patient, including symptoms, clinical history results.
- The results from an alternative assays (i.e. EIA or RIA) may not be equivalent and cannot be used interchangeably.
- Samples containing an apparent CK-MB level as high as 20000 ng/mL did not exhibit a hook effect in the iFlash-CK-MB assay.
- The assay is unaffected (difference less than 10%) by icterus (bilirubin ≤ 40 mg/dL), hemolysis (hemoglobin ≤1000 mg/dL), lipemia (triglyceride ≤3000 mg/dL), serum total protein (≤ 20g/dL) and biotin (50 ng/mL).
- No interference was observed from rheumatoid factors up to a concentration of 1000 IU/mL.
- No interference was observed from CK-MM and CK-BB up to a concentration of 1000 ng/mL.
- No interference was observed from HAMA up to a concentration of 600 ng/mL.

PERFORMANCE CHARACTERISTICS

Below are the representative performance data, and the results obtained in individual laboratories may differ.

Precision

The precision of iFlash-CK-MB was determined using CK-MB reagents, samples and controls. Four serum samples, consisting low, median and high concentration of CK-MB and two quality materials were assayed.

The repeatability and within-Laboratory precision were determined according to EP5-A3 of CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) requirement which test 20 days with duplicate in each run and two runs per day. The results of the study are shown below:

Sample	Mean (ng/m)	Repeatability		Within-Laboratory Precision	
		SD (ng/mL)	%CV	SD (ng/mL)	%CV
1	2.83	0.05	1.71%	0.09	3.11%
2	5.42	0.11	2.06%	0.19	3.42%
3	52.40	1.09	2.08%	1.72	3.28%
4	185.00	3.95	2.13%	6.56	3.54%
QC 1	4.63	0.09	2.04%	0.14	3.02%
QC 2	14.20	0.16	1.12%	0.28	1.97%

The reproducibility was confirmed according to EP5-A3 of CLSI which performed test for 5 days in three sites and the 5 replicates per day per site, and calculating percent coefficient of variation (%CV). The results of the study are shown below:

Sample	Mean (ng/mL)	Reproducibility	
		SD (ng/mL)	%CV
1	3.29	0.14	4.32%
2	44.80	2.36	5.27%
3	93.70	4.45	4.75%
QC 1	5.62	0.22	3.97%
QC 2	17.20	0.71	4.16%

Analytical Sensitivity

The Limit of Blank, Limit of Detection and Limit of Quantitation were determined in accordance with the CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP17- A2 requirements.

Limit of Blank = 0.06 ng/mL

Limit of Detection = 0.17 ng/mL

Limit of Quantitation = 0.88 ng/ml

Clinical Performance

A comparison of the iFlash-CK-MB assay (y) with a commercially available CK-MB assay (x) using clinical samples was performed, and the curve is fitted with linear regression (Passing Bablok Regression).

y = 1.130x-0.0568

T=0.996

Inter-batch Variation

The inter-batch variation of 3 lots of reagents should be no more than 10%.

SUMMARY OF SAFETY AND PERFORMANCE

Summary of safety and performance is available at https://ec.europa.eu/tools/eudamed

REFERENCES

1. Baird MF, Graham SM, Baker JS, et al. Creatine-kinase- and exercise-related muscle damage implications for muscle performance and recovery. J Nutr Metab. 2012;2012:960363.
2. Schlattner U, Tokarska-Schlattner M, Wallimann T. Mitochondrial creatine kinase in human health and disease. Biochim Biophys Acta. 2006;1762(2):164-80.
3. Bernstein L. Creatine kinase. PathologyOutlines.com website.https://www.pathologyoutlines.com/topic/chemistrycardiacCK.html. Accessed, 2020.
4. Parsanathan R, Jain SK. Novel Invasive and Noninvasive Cardiac-Specific Biomarkers in Obesity and Cardiovascular Diseases. Metab Syndr Relat Disord. 2020;18(1):10-30.
5. Rashid, S., Malik, A., Khurshid, R., et al. The Diagnostic Value of Biochemical Cardiac Markers in Acute Myocardial Infarction. Myocardial Infarction.
6. Al-Khalili Szigyarto, C., & Spitali, P. (2018). Biomarkers of Duchenne muscular dystrophy: current findings. Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease, Volume 8, 1-13.
7. Nogueira, A. A., Strunz, C. M., Takada, J. et al. Biochemical markers of muscle damage and high serum concentration of creatine kinase in patients on statin therapy. Biomarkers in Medicine.
8. Yazici, A. B., Yazici, E., & Erol, A. (2017). Delirium and High Creatine Kinase and Myoglobin Levels Related to Synthetic Cannabinoid Withdrawal. Case Reports in Medicine, 2017, 1-6.

CK-MB iFlash
Chemiluminescence Immunoassay Analyzer

9. Mythili S, Malathi N. Diagnostic markers of acute myocardial infarction. Biomed Rep. 2015;3(6):743-8.
10. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al, White HD; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). Glob Heart. 2018;13(4):305-38.

SHENZHEN YHLO BIOTECH CO., LTD.
Building 1, YHLO Biopark, Baolong 2nd Road, Baolong Subdistrict, Longgang District, Shenzhen, Guangdong, 518116, China
TEL：+86-0755-26473359

EC REP Shanghai International Holding Corp. GmbH (Europe)
Eiffestrasse 80, 20537 Hamburg, Germany

ANNEX A:

Explanation of abbreviation

Abbreviation	Explanation
REF	Catalogue number
CAL	Calibrator
R	Reagent
Σ	Contains sufficient for <n> tests
SYSTEM	Analyzers/Instruments on which reagents can be used
	Manufacturer
EC REP	Authorized representative in the European Community
	Importer
CE 2797	CE Marking of Conformity with notified body ID number
	Caution
	Consult instructions for use
IVD	*In vitro* diagnostic medical device
LOT	Batch code
CN	Country of manufacture, date of manufacture
UDI	Unique device identifier
	Use-by date
2°C 8°C	Temperature limit (2-8°C)
GHS07	Pictograms for caution
	This way up

ANNEX B:

WARNINGS AND PRECAUTIONS (Proclin 300)

- Hazardous Component: 0.05% ProClin 300
  (reaction mass of: 5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one [EC no. 247-500-7] and 2-methyl-2H-isothiazol-3-one [EC no. 220-239-6] (3:1))
- Signal word: Warning
- Hazard Statements:
  H317: May cause an allergic skin reaction.
- Precautionary Statements:
  P261: Avoid breathing dust/fume/gas/mist/vapour/spray.
  P280: Wear protective gloves.
  P362+P364: Take off contaminated clothing and wash it before reuse.
  P333+P313: If skin irritation or rash occurs: get medical advice/attention.
  P321: Seek immediate care from a doctor.
  P501: Dispose of contents/container in accordance with local/regional/national/international regulations.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

REF	C89243-S	C89243	C89243-L
Σ	1×50 Tests/kit	2×50 Tests/kit	2×150 Tests/kit

CE 2797

SYSTEM iFlash 3000-C; iFlash 1800-A; iFlash 1200-A; iFlash 9000-A

IVD *In vitro* diagnostic medical device

NAME

iFlash-Troponin-I

BASIC UDI-DI

GMN:692591270043H3

INTENDED USE

The iFlash-Troponin-I assay is a paramagnetic particle chemiluminescent immunoassay (CLIA) for the quantitative determination of Troponin-I in human serum and plasma collected from individuals suspected or confirmed of myocardial infarction (MI) and cardiac muscle damage using the automated Chemiluminescence Immunoassay Analyzer. The iFlash-Troponin-I assay is to be used by laboratory professionals as an aid in the diagnosis and monitor of myocardial infarction and cardiac muscle damage together with other clinical methods.

SUMMARY AND EXPLANATION

Cardiac troponin (cTn) complex consists of three proteins: Ca^{2+} binding (cTnC), tropomyosin binding (cTnT) and inhibitory (cTnI) subunits, it is a key molecule in the regulation of human cardiac muscle contraction.[1-2] Cardiac troponins are complexed with actin in cardiac myofibrils, with a smaller fraction (3%-6%) soluble in the cytoplasm.[3] The cTnI subunit comprises of a protein N terminus, IT arm, inhibitory and switch peptides and C terminus.[4] There are three distinct tissue-specific isoforms of troponin I identified from skeletal and cardiac muscles and it has a molecular weight of approximately 24000 daltons.[5-6]

Biochemical markers, including total creatine kinase (total CK), creatine kinase-MB (CK-MB), the MB isoforms and myoglobin, as well as the troponins--cardiac troponin I (cTnT) and cardiac troponin I (CTnI) are all used for assessment of the suspected acute myocardial infarction (AMI) patients.[7] Cardiac troponin-I is more sensitive than creatine kinase-MB (CK-MB), and remains elevated after myocardial damage for a longer time.[8-9] Although troponins are generally specific for myocardial injury, they are not specific for a particular mechanism of myocardial injury. Any condition-acute or chronic-that injures cardiomyocytes may lead to measurable increases in levels of circulating troponins.acute conditions that can elevate troponin levels include heart failure, sepsis, and pulmonary embolism.[10]

Persistent low-level elevation of cardiac troponin is commonly seen in patients with chronic cardiac conditions, including patients stabilized months after an ACS event and those with chronic ambulatory heart failure.[11,12] Andrews et al observed that cardiac troponin-I elevation occurred in patients with all cardiac complications, not just MI, and suggested routine monitoring of cardiac troponin-I as an effective and inexpensive way to predict cardiac complications.[13] Studies indicated that cTnT and cTnI detect acute myocardial injury with equal clinical performance in AMI patients classified by WHO criteria and cardiovascular disease (CVD). Compare to cTnT, cTnI demonstrated lower initial sensitivity and higher specificity compared with cTnT. cTnT was increased to higher relative values than cTnI. cTnT was more frequently increased in patients with unstable angina pectoris (UAP) than cTnI.[14,15]

ASSAY PRINCIPLE

The iFlash-Troponin-I assay is a sandwich immunoassay using direct chemiluminometric technique.

- Incubation: Troponin-I antigen in the sample reacts with anti-Troponin antibody-coated paramagnetic microparticles and acridinium-ester-labeled anti-Troponin-I antibody conjugate to form a sandwich complex.
- Washing: Under the magnetic field, magnetic particles are adsorbed to the wall of the reaction tube, and the unbound materials are washed away by the wash buffer.
- Signal triggering and measuring: The pre-trigger and trigger solutions are added to the reaction mixture. The resulting chemiluminescent reaction is measured as relative light units (RLUs).
- An direct relationship exists between the amount of Troponin-I in the sample and the RLUs detected by the iFlash optical system.
- Results are determined from a calibration curve, which is generated by 3-point calibration and a master curve provided via the reagent QR code.

REAGENTS

Component	Specification 1×50 Tests/kit	2×50 Tests/kit	2×150 Tests/kit	Content
R1	1 pack, 3.5 mL/pack	2 packs, 3.5 mL/pack	2 packs, 8.5 mL/pack	Anti-Troponin-I antibody- coated paramagnetic micro-particles (goat, 0.25 mg/mL), 0.05% ProClin 300 as preservative.
R2	1 pack, 4.0 mL/pack	2 packs, 4.0 mL/pack	2 packs, 7.8 mL/pack	Acridinium-ester-labeled anti-Troponin-I antibody conjugate (mousel, 0.2 μg/mL), 0.05% ProClin 300 as preservative.
CAL1	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	Calibrator 1, TRIS buffer with protein stabilizer (BSA), 0.05% ProClin 300 as preservative, lyophilized.
CAL2	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	Calibrator 2, Troponin-I protein (E.coli) in TRIS buffer with protein stabilizer (BSA), 0.05% ProClin 300 as preservative, lyophilized.
CAL3	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	1 bottle, 1.0 mL/bottle	Calibrator 3, Troponin-I protein (E.coli) in TRIS buffer with protein stabilizer (BSA), 0.05% ProClin 300 as preservative, lyophilized.

MATERIALS REQUIRED BUT NOT PROVIDED

REF C89999/C89959/C89949, Pre-Trigger Solution (1x): hydrogen peroxide solution.

REF C89998/C89958/C89948, Trigger Solution (1x): sodium hydroxide solution.

REF C89997, Wash Buffer (1x): phosphate buffered saline solution.

REF C80001, Wash Buffer (10x): phosphate buffered saline solution.

REF C6100, Reaction Vessel.

REF ZCC057, Immunoassay Multi Control.

REF CC817, Immunoassay Multi Control.

INSTRUMENT

1×50 Tests/kit and 2×50 Tests/kit reagents apply to Chemiluminescence Immunoassay Analyzer: iFlash 3000-C, iFlash 1200-A, iFlash 1800-A and iFlash 9000 CLIA Analyzer: iFlash 9000-A.

2×150 Tests/kit reagents apply to iFlash 9000 CLIA Analyzer: iFlash 9000-A.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- No known test method can offer the complete assurance that products derived from biological sources (human/animal/microbial) will not transmit infection. Therefore, all biological materials should be considered potentially infectious.
- Exercise the normal precautions required for handling all laboratory reagents.
- Disposal of all waste material should be in accordance with local guidelines.
- Wear gloves when handling specimens or reagents.
- Clean and disinfect all spills of specimens or reagents using a suitable disinfectant.
- Trigger solution contains sodium hydroxide (NaOH) and should be avoided contacting with eyes.
- All laboratory personnel using this product must be appropriately trained in automated immunoassay techniques and use appropriate laboratory and personal protective equipment when handling this kit, and use this product in accordance with the labelling. All laboratory personnel using the assay must also be trained in and be familiar with the interpretation of results of the product.
- For further information on warnings and precautions, see Annex B.
- Any serious incident that has occurred in relation to the device shall be reported to the manufacturer and the competent authority of the Member State in which the user and/or the patient is administrated.
- Safety data sheet refers to the Safety Data Sheet (SDS). Please contact the local sales representatives or marketing@szyhlo.com. The SDS will be provided through e-mail upon request.

REAGENT HANDLING

- The reagents should not be used after the stated expiration date.
- Avoid the formation of bubbles with all reagents.
- The reagents in the pack are ready to use.
- Carefully dissolve the content of each bottle of calibrator by adding exactly 1.0 mL of distilled or deionized water. Remain standing-up and closed for 15 minutes to reconstitute. Mix thoroughly and avoid bubble formation.
- Calibrators should be measured within 30 minutes after being dissolved, otherwise preserved as frozen.
- Stability of reconstituted calibrator:

  2-8°C: 3 days;

  20-25°C: 90 mins;

  -20°C: 56 days;

  Freeze-thaw: no more than 3 times.
- Do not pool reagents within a reagent kit or between reagent kits.
- Prior to loading the iFlash-Troponin-I reagent pack on the system for the first time, resuspend the microparticles by inverting the reagent pack slightly. Visually inspect the bottle to ensure microparticles are resuspended. If microparticles are still sticking to the bottle, continue to invert the bottle until the microparticles are completely resuspended. If the microparticles do not resuspend, do not use.
- For further information on reagent handling precautions during system operation, refer to the iFlash system operating instruction.

STORAGE AND STABILITY

Storage

- Store at 2-8°C in an upright position.
- The kit should be used immediately after taken out from 2-8°C storage.
- The reagent should be avoided from frozen.

Stability

- Unopened at 2-8°C: up to the stated expiration date.
- Opened at 2-8°C: 42 days.
- Store on-board: 28 days.

SPECIMEN COLLECTION AND PREPARATION

- Serum or plasma (K_2-EDTA) are the recommended samples.
- Ensure that a complete clot formation in serum specimens has occurred prior to centrifugation. For patients undergoing heparin (anticoagulant) treatment, the time for clot formation in serum specimens should be prolonged.
- Centrifuge the specimens.
- Specimens can be preserved at room temperature (20-25°C) for 7 hours.
- Specimens can be preserved at 2-8°C for 5 days.
- Specimens can be preserved at -20°C for 90 days.
- Frozen specimens must be mixed thoroughly after thawing.
- The samples are suggested to be frozen for no more than1 time.
- Transfer only the clarified specimen without the lipemic material if the centrifuged specimen has a lipid layer on top.
- Centrifuge the specimens prior to test if clotted fibrin and cellular material exist, or after freeze-thawing.
- Ensure that residual fibrin and cellular matter have been removed prior to analysis.
- Use with caution in handling patient specimens to prevent cross-contamination.
- Do not use heat-inactivated samples.
- Ensure that the patient samples, calibrators and controls are at ambient temperature (20-25°C) before measurement.
- Other types of sample collection tubes have not been examined by this method yet.
- The type of sample collection tube should be remained the same throughout the whole evaluation process of patient monitoring or serial sample evaluation.
- The testing performance of samples from human body fluid (except serum/plasma) or autopsy is not yet clarified. The instrument is not able to verify different sample types, so the operator should apply the appropriate sample types to the test.

ASSAY PROCEDURE

- Refer to the system operating instruction or the online help system for detailed information on preparing the system.
- Reagent information are automatically read in via the barcode on the reagent bottles. If the barcode cannot be read, enter the sequence numbers manually.
- Load the iFlash-Troponin-I reagent. The microparticles must be fully suspended before the reagent is loaded.
- Before testing, the instrument will automatically resuspend the microparticles to mix well.
- Carry out calibration, if necessary.
- Place the calibrators CAL1, CAL2 and CAL3 in the calibrator rack in the sample zone. Only keep calibrators open during calibration.
- Order calibration, and then order sample test through the iFlash software.
- Load samples (100 μL of sample is needed for each determination in addition to the sample container and system dead volumes).
- Click RUN, the iFlash System performs all the functions automatically and calculates the results.

CALIBRATION

- Traceability: This method has been standardized by the YHLO internal standard for Troponin-I.
- Every iFlash-Troponin-I reagent kit has a QR code label containing the specific information for calibration of the particular reagent lot.
- To perform an iFlash-Troponin-I calibration, test CAL1, CAL2 and CAL3 in duplicate, and the predefined master curve is adapted to the analyzer.
- Once an iFlash-Troponin-I calibration is accepted and stored, all subsequent samples can be tested without further calibration unless:
  - After 28 days when using the same reagent lot.
  - A reagent kit with a new lot number is used.
  - Controls are out of range.
  - Required by pertinent regulations.

MEASURING RANGE

0.02-50 ng/mL.

Values below the lower limit of measuring range are reported as <0.02 ng/mL. Values above the upper limit of measuring range are reported as >50 ng/mL.

DILUTION

Samples with Troponin-I concentrations above the measuring range can be diluted with sample diluent. The maximum dilution ratio is 1:10, either automatically by the analyzer or manually.

After manual dilution, multiply the result by the dilution factor.

After dilution by the analyzer, the software automatically takes the dilution into account when calculating the sample concentration.

QUALITY CONTROL

For quality control, YHLO Immunoassay Multi Control, EVER-BLUE Immunoassay Multi Control are recommended. In addition, other commercially available quality control materials with at least two levels of analyte that have been verified by the laboratory can be used.

Controls for different levels should be run individually at least once every 24 hours when the test is in use, once per reagent kit and after every calibration or in accordance with local regulations, guidelines or accreditation requirements and the user's laboratory quality control requirements. Follow the quality control material's instruction for handling and storage. Each laboratory should establish its own target value and acceptable ranges to assure proper performance. Quality control results that fall outside acceptable ranges may indicate invalid test results, the following actions can be taken:

- Verify that the materials are not expired.

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

- Verify that required maintenance was performed.
- Verify that the assay was performed according to the instruction for use.
- Rerun the assay with fresh quality control samples.

If necessary, contact your local technical support provider or distributor for assistance.

RESULT

Calculation

The iFlash system utilizes a 4 Parameter Logistic Curve fit data reduction method to generate a calibration curve and automatically calculates the analyte concentration of each sample.

The results are given in ng/mL.

Expected Values

A study of iFlash-Troponin-I assay on samples from 248 apparently healthy persons of various age groups yielded the following result:

< 0.03 ng/mL (99th percentile)

It is recommended that each laboratory establish its own expected reference range for the specific population.

LIMITATIONS

- The iFlash-Troponin-I assay is limited to the determination of Troponin-I in human serum or plasma (lithium heparin, sodium heparin and K_2-EDTA). It has not been validated for use on plasma with other types of anticoagulants.
- If the results are inconsistent with clinical evidence, additional testing is suggested to confirm the result.
- For diagnostic purposes, the results should be interpreted in light of the total clinical presentation of the patient, including symptoms and clinical history results.
- Samples containing an apparent Troponin-I level as high as 500 ng/mL did not exhibit a hook effect in the iFlash-Troponin-I assay.
- The assay is unaffected (difference less than 10%) by icterus (bilirubin≤20 mg/dL), hemolysis (hemoglobin≤500 mg/dL), lipemia (triglyceride≤2,000 mg/dL) and serum total protein (≤10 g/dL).
- No interference was observed from rheumatoid factors up to a concentration of 2,000 IU/mL.
- No interference was observed from HAMA up to a concentration of 600 ng/mL.
- No interference was observed from ANA up to a concentration of 500 AU/mL.

PERFORMANCE CHARACTERISTICS

Below are the representative performance data, and the results obtained in individual laboratories may differ.

Precision

Precision was determined using iFlash-Troponin-I, clinical samples and controls according to EP05-A3 of CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): test for 5 days in 3 sites, 2 runs per day, 3 replicates per run.The results of the study are shown below:

Sample	Mean (ng/mL)	Repeatability SD (ng/mL)	Repeatability CV	Reproducibility SD (ng/mL)	Reproducibility CV
L	0.560	0.0248	4.43%	0.0369	6.59%
M	1.302	0.0268	2.06%	0.0594	4.56%
H	34.790	0.6711	1.93%	2.0236	5.82%
QC 1	0.100	0.0040	4.00%	0.0087	8.70%
QC 2	12.538	0.3517	2.81%	0.7640	6.09%

Analytical Sensitivity

The limit of blank, limit of detection and limit of quantitation were determined in accordance with the CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP17-A2 requirements.

Limit of Blank = 0.004 ng/mL

Limit of Detection = 0.01 ng/mL

Limit of Quantitation = 0.02 ng/mL

Linearity Range

0.02-50 ng/mL

The linearity were determined in accordance with the CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP6-A requirements.

Analytical Specificity

The analytical specificity of iFlash-Troponin-I assay was evaluated with cTnC, cTnT and sTnI.

Analogue	Concentration	Cross Reactivity
cTnC	1000 ng/mL	0.07%
cTnT	1000 ng/mL	0.03%
sTnI	1000 ng/mL	0.05%

Clinical Performance

A comparison of the iFlash-Troponin-I assay (y) with a commercially available Troponin-I assay (x) using clinical samples was performed, and the curve is fitted with linear regression (Passing-Bablok regression).

y = 0.955x + 0.003

T = 0.975

Sample concentration: 0.02-48.97 ng/mL

Number of samples measured: 122

SUMMARY OF SAFETY AND PERFORMANCE

Summary of safety and performance is available at https://ec.europa.eu/tools/eudamed

REFERENCES

1. Lindert S, Cheng Y, et al. Effects of HCM cTnI mutation R145G on troponin structure and modulation by PKA phosphorylation elucidated by molecular dynamics simulations. Biophys J. 2015;108(2):395-407.
2. Y. Cheng, S. Lindert, et al, Effects of cardiac troponin I mutation P83S on contractile properties and the modulation by PKA-mediated phosphorylation, J. Phys. Chem. B 120 (33) (2016) 8238 – 53.

3. Apple FS. Tissue specificity of cardiac troponin I, cardiac troponin T and creatine kinase-MB. Clin Chim Acta. 1999;284(2):151-9.
4. P.D. Stenson, M. Mort, et al, The human gene mutation database: building a comprehensive mutation repository for clinical and molecular genetics, diagnostic testing and personalized genomic medicine, Hum. Genet. 133 (1) (2014) 1-9.
5. Mair J, Wagner I, et al. Cardiac troponin I to diagnose myocardial injury. Lancet. 1993;341(8848):838-9.
6. Leszyk J, Dumaswala R,et al. Amino acid sequence of bovine cardiac troponin I. Biochemistry. 1988;27(8):2821-7.
7. Christenson RH, Newby LK, et al. Cardiac markers in the assessment of acute coronary syndromes. Md Med J. 1997.
8. Mangano DT, Browner WS, et al. Association of perioperative myocardial ischemia with cardiac morbidity and mortality in men undergoing noncardiac surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group. N Engl J Med. 1990;323(26):1781-8.
9. Adams JE 3rd, Sicard GA,et al. Diagnosis of perioperative myocardial infarction with measurement of cardiac troponin I. N Engl J Med. 1994;330(10):670-4.
10. de Lemos JA. Increasingly sensitive assays for cardiac troponins: a review. JAMA. 2013;309(21):2262-9.
11. Eggers KM, Lagerqvist B, et al. Pathophysiologic mechanisms of persistent cardiac troponin I elevation in stabilized patients after an episode of acute coronary syndrome. Am Heart J. 2008;156(3):588-94.
12. Sato Y, Yamada T, et al. Persistently increased serum concentrations of cardiac troponin t in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy are predictive of adverse outcomes. Circulation. 2001;103(3):369-74.
13. Andrews N, Jenkins J, et al. Using postoperative cardiac Troponin-I (cTi) levels to detect myocardial ischaemia in patients undergoing vascular surgery. Cardiovasc Surg. 2001;9(3):254-65.
14. Welsh P, Preiss D, et al. Cardiac Troponin T and Troponin I in the General Population. Circulation. 2019;139(24):2754-64.
15. Hetland O, Dickstein K. Cardiac troponins I and T in patients with suspected acute coronary syndrome: a comparative study in a routine setting. Clin Chem. 1998;44(7):1430-6.

SHENZHEN YHLO BIOTECH CO., LTD.
Building 1, YHLO Biopark, Baolong 2nd Road, Baolong Subdistrict, Longgang District, Shenzhen, Guangdong, 518116, China
TEL: +86-0755-26473359

EC REP Shanghai International Holding Corp. GmbH (Europe)
Eiffestrasse 80, 20537 Hamburg, Germany

ANNEX A:
EXPLANATION OF ABBREVIATION

Abbreviation	Explanation
REF	Catalogue number
CAL	Calibrator
R	Reagent
Σ	Contains sufficient for <n> tests
SYSTEM	Analyzers/Instruments on which reagents can be used
	Manufacturer
EC REP	Authorized representative in the European Community
	Importer
CE 2797	CE Marking of Conformity with notified body ID number
	Caution
	Consult instructions for use
IVD	*In vitro* diagnostic medical device
LOT	Batch code
CN	Country of manufacture, date of manufacture
UDI	Unique device identifier
	Use-by date
2°C 8°C	Temperature limit (2-8°C)
GHS07	Pictograms for caution
	This way up

ANNEX B:
WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Hazardous Component: 0.05% Proclin 300 (reaction mass of: 5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one [EC no. 247-500-7] and 2-methyl-2H-isothiazol-3-one [EC no. 220-239-6] (3:1))
- Signal word: Warning

Регистрация МИ в Росздравнадзоре
www.nevacert.ru | info@nevacert.ru

- Hazard Statements:
  H317: May cause an allergic skin reaction.
- Precautionary Statements:
  P261: Avoid breathing dust/fume/gas/mist/vapour/spray.
  P280: Wear protective gloves.
  P362+P364: Take off contaminated clothing and wash it before reuse.
  P333+P313: If skin irritation or rash occurs: get medical advice/attention.
  P321: Seek immediate care from a doctor.
  P501: Dispose of contents/container in accordance with local/regional/national/international regulations.