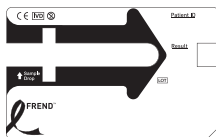


FREND Free T4

REF FRT4AP 020



- English
- German
- Italian
- Spanish
- French
- Portuguese

FREND Free T4

Quantitative Assay for Free Thyroxine

REF FRT4AP 020

IVD For *in vitro* diagnostic use only

1. Intended use

The FREND Free T4 Test System is a rapid indirect competitive fluorescence immunoassay for the quantitative determination of free thyroxine (FT4) in human serum and lithium heparinized plasma specimens using the FREND™ System. Measurements of FT4 are used in the diagnosis of thyroid disorders. The FREND Free T4 Test is intended for use in clinical laboratories. For *in vitro* diagnostic use only. For professional use only.

2. Summary and explanation of test

Human Thyroid Stimulating Hormone (hTSH) or thyrotropin stimulates the secretion of thyroxine (T4) and triiodothyronine (T3) by the thyroid gland.¹

From the moment it is secreted into the bloodstream, thyroxine or tetra iodothyronine (T4), produced by the thyroid gland, is predominantly (>99%) bound to the carrier proteins TBG (Thyroxine Binding Globulin), TBPA (Thyroxine Binding Pre Albumin) and albumin. The fraction that remains free (FT4) is considered the active part of the hormone.² The mechanisms regulating thyroid function have a direct effect on the concentration of this free fraction, which explains why it is relatively independent of the concentration of carrier proteins.^{3,4} In patients with hyperthyroidism, the FT4 concentration increases, whereas in patients with hypothyroidism it generally decreases. Patients on levothyroxine hormone replacement therapy (LT4)

may have an elevation of FT4, although clinically they are euthyroid.

T3 and T4 are known to have diverse functions in regulating basal metabolic rate, bone growth, neuronal development, and sexual maturation.⁵ Underproduction of T3 and/or T4 can result in hypothyroidism, while overproduction of these hormones can result in hyperthyroidism.⁶ Because of a negative feedback mechanism, elevation of T3 and T4 suppress the production of TSH.⁷ TSH itself is stimulated by thyrotropin-releasing hormone (TRH), a tripeptide produced in the hypothalamus.⁸

Primary hypothyroidism occurs when TSH levels are elevated while T3 and/or T4 are underproduced.^{9,10} Secondary or tertiary hypothyroidism can occur due to an abnormal response of TSH to TRH, while central hypothyroidism occurs from pituitary dysfunction.^{11,12} Primary hyperthyroidism is marked by low levels of TSH and high levels of T3 and/or T4.⁹ Anomalies to these types of classification exist, but TSH testing can (with the aid of other thyroid tests) help a clinician determine the presence of thyroid dysfunction.¹³⁻¹⁵

3. Principle of the assay

A 70µl specimen is added to pretreatment tube containing gold-t4 antibodies and incubated in the FREND™ AP System automatically, while free thyroxines react with gold particles bound to antibodies against free thyroxine.

After five minutes, the AP device transfers a 35 µL of sample to FREND Free T4 cartridge and incubated in AP system automatically. The cartridge is then placed into the FREND™ System, which is programmed to begin analysis once the sample has reacted with the reagents. The reaction and analysis time is ample, so a lower ratio of fluorescence correlates with a higher FT4 concentration.

The FREND™ System is a bench-top fluorescence reader containing a touchscreen user interface. The System has a slot that accepts the FREND Free T4 test cartridge (which contains the reagents and sample), and is programmed to analyze the test when the sample has fully reacted with the on-board cartridge reagents. Results of the test are displayed on the screen and can be printed on an optional printer.

4. Material provided

Q'ty	Contents	Catalogue number
20	FREND Free T4 Cartridges	FRT4AP 020
20	FREND Free T4 Pretreatment tubes	
30	Disposable pipette tip(s)	
01	FREND Free T4 Code chip	
01	FREND Free T4 Package insert	

One cartridge contains:

T3-BSA
Anti-T3 antibody
Fluorescent particles

One pretreatment tube contains:

Anti-T4 antibody
Gold nano-particle

5. Materials required but not provided

- The FREND™ System
- The FREND™ AP
- Micro-pipette, or any pipette, capable of delivering 35 and 70 µL
- Personal protective equipment and biohazard waste disposal containers

6. Warning and Precautions



Caution: Federal law restricts this device to sale by or on the order of a physician.

- The FREND Free T4 cartridges are intended for in vitro diagnostic use only.
- The FREND Free T4 cartridges are only to be used on the FREND™ System.
- The FREND Free T4 cartridges are disposable, single use devices. Do not reuse them under any circumstances.
- Allow sealed cartridges to come to room temperature for 15-30 minutes prior to use.
- Cartridges and pretreatment tubes should not be frozen.

- Assure the humidity in the laboratory is in the 10-80% range and that the room temperature is in the range of 64–77°F (18–25°C) when tests run.
- Avoid cross-contamination between samples by using a new pipette tip for each new specimen.
- Avoid high humidity, direct sunlight or heat in the area used for cartridge storage.
- Inaccurate results are possible if the sample used is contaminated in any way.
- Using specimens containing clotted fibrin could result in erroneous results
- Over or under loading the cartridge with sample may result in inaccurate results.
- Do not use the cartridges beyond the expiration date on the pouch.
- Do not use the cartridge and pretreatment if the pouch is damaged or the seal is broken.
- Perform testing as specified in the Package Insert Sheet and User Manual.
- Keep the cartridge and pretreatment tube sealed in the pouch until ready for use.
- Use the cartridge immediately after opening the pouch.
- Handle specimens in accordance with the OSHA Standard on Bloodborne Pathogens.
- Human specimens are not used in the preparation of this product, however, since human specimens will be used for samples and other quality control products in the laboratory may be derived from human materials, Use Universal Precautions when handling all specimens and controls. Wear disposable gloves when handling the cartridges and the samples.
- Wash hands thoroughly and often after handling reagent cartridges or samples.
- Do not ingest the silica gel packet found in the cartridge pouch.

7. Storage and Stability

All unopened materials are stable until the expiration date on the label when stored at the specified temperature. Reagent stability has been demonstrated for 18 months from the date of manufacture.

The expiration date is clearly indicated on the product box and the cartridges

Materials	Catalogue number
Refrigerator temperature storage (2–8 °C)	
FREND Free T4 Cartridges	FRT4AP 020
FREND Free T4 Pretreatment tubes	None
Room temperature storage (18–25 °C)	
Pipette tips	None

8. Specimen collection and handling

Serum or lithium heparinized plasma is required for the assay. No special patient preparation is necessary. Collect the appropriate venous blood sample aseptically. For serum, allow the sample to clot for 30 minutes at room temperature. For lithium heparin, centrifuge after collection. Centrifuge the sample for 10 minutes at 3,000 rpm within 2 hours of collection and immediately separate the serum or plasma from the packed cells.

Separated Samples may be stored at 2-8 °C for up to 1 week prior to analysis. If the analysis is scheduled to be done more than 1 week after collection, the sample should be stored frozen at -20 °C or below for future use.

Repeated freeze-thaw cycles should be avoided. Turbid serum samples or samples containing particulate matter such as fibrin clots or visible strands should be re-centrifuged before being tested. Prior to assay, slowly bring frozen samples to room temperature and mix gently but thoroughly before testing.

The sample required for the incubation step is 70 µL. The sample required for running the test on the FREND Free T4 cartridge is 35 µL.

For optimal results, avoid grossly hemolytic, lipemic or turbid specimens. Specimens should be free of aggregated fibrin, red blood cells, or other particulate matter. When pipetting into the FREND Free T4 cartridge sample inlet, ensure that bubbles in the sample are avoided. Bubbles may restrict flow and result in an incomplete or erroneous test result.

9. Procedure

Calibration

There is no need for calibration to be performed by the end user. All calibration statistics and information have been electronically stored on the FREND Free T4 Code chip included in each box of FREND Free T4 cartridges. The FREND Free T4 Code chip is specific for each manufactured lot of FREND Free T4 cartridges.

Always run external quality control samples to verify that the FT4 results obtained on the FREND™ System meet the laboratory criteria for acceptability for each lot of FREND Free T4 cartridges.

Code chip installation

Please refer to the FREND™ System User manual for more detailed instructions relative to the Code chip installation. Abbreviated instructions follow here:

- 1) Insert the FREND™ System electrical cord into an appropriate outlet.
- 2) Insert the Code chip into the Code chip slot at the rear of the FREND™ System following the arrows.
- 3) Press the **'Setup'** button on the **'Main'** screen.
- 4) Press the **'Code chip'** button on the **'Setup'** screen.
- 5) The information embedded on the FREND Free T4 Code chip is automatically saved on the FREND™ System.
- 6) When the Code chip installation is completed, press the **'OK'** button to go to the **'Setup'** screen.
- 7) Press the **'Item'** button on the **'Setup'** screen.
- 8) Check the FREND Free T4 cartridge lot number and the installation date of the Code chip.
- 9) Press the **'Home'** button to go to the **'Main'** screen to begin running external quality control and patient samples.

Quality control

• FREND™ System QC cartridges

FREND QC Cartridge contains multiple controls to check optic part of the system. By testing QC Cartridge, part of analytical components of the system of (1) laser power, (2) alignment, and (3) mechanical integrity are confirmed.

For each day of patient testing, perform QC Cartridge testing. Refer to the quality control procedures section in the User Manual of FREND™ System. In brief, perform QC cartridge testing for the following conditions

- 1) Upon initial setup of the system
- 2) Each day of patient testing,
- 3) When the system has been transported or moved,
- 4) Whenever there is uncertainty about the performance of the system,
- 5) Whenever required by your laboratory's quality control requirements.

• **Internal procedural controls**

The FREND Free T4 test cartridge contains built-in control features. Fluorescence signal in the Reference Zone of each cartridge shows: (1) that enough sample volume is added, (2) that proper flow is obtained, and (3) that the antibody is reactive. If this Reference Zone signal is missing or lower than the threshold, the FREND™ System considers it as an incorrect or failed test, and produces an error message instead of a test result. In addition, with each cartridge run, the system monitors, in part, for (1) flow of sample, (2) speed of sample flow, (3) shelf-life of cartridge components, (4) function of internal barcode scanner, and (5) function of scanner's mechanical components.

• **External quality control testing**

Commercially available controls that contain FT4 as a measured analyte are available from a variety of manufacturers. It is recommended that a minimum of two (2) levels of controls be run at least once per month or once for each new lot, whichever comes earlier. However, Controls should be run according to the local requirements for each laboratory. Each laboratory should establish its own criteria based on the following parameters.

- 1) Each new lot,
- 2) Each new shipment (even if from the same lot previously received),
- 3) Each new operator (an individual who has not run the tests for at least two weeks),
- 4) Monthly, as a continued check on storage conditions,
- 5) Whenever problems (storage, operator, or other) are identified,
- 6) Or other times as required by your laboratory's standard QC procedures.

Individual laboratory policy will dictate exactly which control materials and lot numbers should be run, the frequency with which controls are to be tested criteria for acceptance if the results and required corrective action to be taken if results do not meet laboratory criteria. If any external quality control sample values are out of the acceptable range, it will be necessary to investigate the problem before reporting patient results to assure there is not an instrument of software malfunction. Do not assay patient samples on the FREND™ System using FREND Free T4 if quality control results do not give expected

values. Refer to your laboratory policies on how to determine acceptability of external control materials results. Every laboratory must follow the standardized procedures acceptable to the regulatory agencies to whom the laboratory is responsible.

Specimen processing

• Preparation

Remove sufficient FREND Free T4 cartridges and pretreatment tubes from the refrigerator to test the number of patient samples and required external quality control materials. Allow the tubes and the sealed pouches containing the cartridges to come to room temperature for 15-30 minutes prior to the start of the testing sequence.

If using refrigerated patient samples, remove those from the refrigerator and allow them to come to room temperature prior to testing. If frozen samples will be utilized, be sure these are removed from the freezer, thawed naturally and then mixed gently but thoroughly prior to testing. Testing should not begin on previously frozen samples until they have reached room temperature.

There are no other reagents or sample preparations necessary.

• Assay procedure

Note: *When processing samples, rinse the pipette several times with the sample and dispense 70 µL into the pretreatment tube.*

- 1) Prepare the FREND Free T4 cartridge, pretreatment tube and specimen at room temperature (18–25°C). Open the pouch and place the FREND Free T4 cartridge into the cartridge tray of the AP device. Press “**NEXT**” to close the cartridge tray and open the pretreatment tube tray.
- 2) Transfer 70 µL of specimen to the pretreatment tube.



Caution: *Once the sample is added to the pretreatment tube, do not invert the tube.*

- 3) Insert the pretreatment tube into the tube hole in the FREND™ AP pretreatment tube tray. Refer to the FREND™ AP User manual for complete operating instructions.
- 4) Press the “**NEXT**” button. The pretreatment tray will close and the first incubation step (5 minutes) will begin.

- 5) After the first incubation is completed, 35µL of mixed sample will be loaded onto the cartridge and the second incubation step (2 minute) will begin.
- 6) When both incubation steps are completed, the cartridge tray will open and the cartridge will be ready to be inserted into the FREND™ System.
- 7) Press the '**Test**' button on the '**Main**' screen of the FREND™ System.
- 8) The system moves to the Patient ID screen automatically.
- 9) Type the Patient ID and press the '**Enter**' button to begin the test.
- 10) Insert the cartridge into the cartridge slot using the cartridge arrow as a guide.



Caution: Check the direction of the cartridge before insertion and assure the insertion is complete.

- 11) When the reaction in the cartridge is completed, the FREND™ System will automatically begin the reading process.
- 12) When the measurements are completed, the cartridge will automatically be expelled and the results displayed.



Caution: Do not disconnect power cord or shut off power on the FREND™ System while a cartridge is in the reading chamber. This may cause a system error.

- 13) If the FREND™ System is connected to the optional printer, press the 'Print' button and the results will be output on the printer paper.
- 14) For more detailed instructions, please refer to the FREND™ System User Manual.

10. Specimen Dilution Procedures

Samples cannot be diluted for FT4 determinations. Samples which read >6.00 ng/dL should be reported as such.

11. Calculation of results

The FREND™ System performs all sample and reagent handling operations automatically within the cartridge once the sample has been manually loaded to the sample inlet in the cartridge and the cartridge placed into the FREND™ System. The rate of fluorescence produced by the reaction is read at various intervals during the analysis process, blank readings are subtracted after which the net rate is automatically converted to FT4 concentration in ng/dL based upon information stored on the Free T4 Code chip. This result is then displayed on the screen and can be sent to the optional printer. It is also stored in memory on the FREND™ System.

Screen displayed for various concentration scenarios

Displayed result	Description
	FT4 Concentration Less than 0.40 ng/dL
	FT4 Concentration Not less than 0.40 ng/dL And not higher than 6.00 ng/dL
	FT4 Concentration Higher than 6.00 ng/dL

12. Limitations of the procedure

- 1) When used for diagnostic purposes, the results obtained from this assay should be used in conjunction with other data (e.g, symptoms, results of other tests, clinical impressions, medical history, therapy, etc.)
- 2) The FRENDS™ System paired with a FRENDS Free T4 cartridge, is programmed to report 6.00 ng/dL as the highest concentration of FT4 measurable without dilution. The lowest measurable concentration is 0.40 ng/dL – the assay limit of quantitation.

- 3) Specimens from patients with heterophilic antibodies, such as anti-mouse (HAMA), anti-goat (HAGA), or anti-rabbit (HARA) antibodies, may show falsely elevated or depressed values or may result in the error message **“Incomplete Test”**. Patients routinely exposed to animals or animal serum products can be prone to these types of heterophilic interferences. If the FT4 level is inconsistent with clinical evidence, additional FT4 or other thyroid testing using a different method is suggested to confirm the results.
- 4) Certain medications may interfere with assay performance. All results should be interpreted with respect to the clinical picture of the patient.
- 5) Although hemolysis has an insignificant effect on the assay, hemolyzed samples may indicate mistreatment of a specimen prior to assay and results should be interpreted with caution.
- 6) Lipemia has an insignificant effect on the assay except in the case of gross lipemia where interference with the lateral flow of the sample in the cartridge may occur.
- 7) The concentration of FT4 in a given sample determined using assays from different manufacturers can vary due to differences in assay methods, calibration, and antibody specificity.
- 8) Please refer to the Specimen Collection and Handling, Warnings and Precautions, Storage and Stability, and Procedural Notes sections in this insert sheet.
- 9) FREND Free T4 has not been validated in point-of-care settings.
- 10) Performance of this assay has not been established with neonatal specimens or specimens from pregnant patients.
- 11) FREND Free T4 is to be used in licensed clinical laboratories with trained technologists.

13. Expected values

As with every clinical diagnostic test, a reference interval corresponding to the characteristics of the population being tested should be determined by each laboratory. Historically, it has been shown that there are no race- or gender-specific differences in the reference interval for FT4, so a single adult reference interval is reasonable and justified. Serum samples from a total of 196 normal, apparently healthy adult individuals were assayed on 3 lots of the FREND Free T4 assay using a single FREND™ System. The reference interval was determined according to CLSI guideline C28-A3, was found to be 0.83-1.60 ng/dL. As in all in vitro diagnostic testing, a Free T4 result generated using the FREND Free T4 on the FREND™ System should be interpreted in the light of other clinical findings and diagnostic procedures. Any FT4 results not correlating with the clinical condition should be repeated and other testing performed to clarify the situation.

14. Performance characteristics

Precision

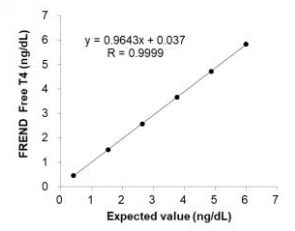
A precision study for FREND Free T4 was performed as outlined in CLSI EP5-A3. Four samples were assayed in two replicates, twice per day over a period of 20 days.

Sample ID	Mean Conc. (ng/dL)	Within-run		Between-run		Between-day		Within-laboratory	
		SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)
1	0.807	0.066	8.2	0.013	1.6	0.015	1.9	0.069	8.6
2	1.812	0.140	7.7	0.033	1.8	0.009	0.5	0.145	8.0
3	2.513	0.116	4.6	0.096	3.8	0.016	0.6	0.151	6.0
4	4.060	0.178	4.4	0.083	2.1	0.065	1.6	0.207	5.1

Linearity

The dilution linearity study as outlined in CLSI EP6-A was performed by dilution a high concentration FT4 specimen with FT4 depleted serum. Linearity was demonstrated from 0 to 6 ng/dL.

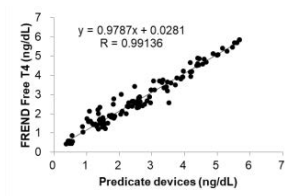
FREND Free T4 - Linearity



The analytical measurement range of FREND Free T4 is from 0.40 ng/dL to 6.00 ng/dL.

Method comparison

FREND Free T4 was compared to the predicate device using guidelines outlined in CLSI document EP09-A3. Samples (n=120) were measured in duplicate on both systems. Linear regression analysis demonstrated a correlation coefficient (R^2) of ≥ 0.98 .



Sensitivity

The limit of blank (LoB) and limit of detection (LoD) was determined using guidelines found in CLSI document EP17-A. LoB was determined from 60 replicate measurements using a negative standard solution. LoD was determined using 12 replicates measurements of five low patient samples.

LoB	LoD	LoQ
0.29 ng/dL	0.36 ng/dL	0.36 ng/dL

Interference

The interference study was performed as recommended in the CLSI EP7-A2 protocol using three concentrations of FT4. Recovery within 90% to 110% of the expected FT4 was considered as lack of interference. No interference by the substances below was found.

No.	Potential interfering	Concentration
1	Hemoglobin	500 mg/dL
2	Bilirubin	20 mg/dL
3	Triglycerides	3 g/dL
4	Total protein	12 g/dL

Cross-reactivity

The following substances were evaluated for potential cross-reactivity with the FREND Free T4 at two concentrations. Testing was done according to the CLSI protocol EP7-A2. No significant cross-reactivity was found.

No.	Potential cross reactants	Concentration(ng/dL)
1	Levothyroxine, T4	1,000
2	Diiodothyronin, T2	5,000
3	Tetraiodothyroacetic Acid	10,000
4	Triiodothyroacetic Acid	1,000
5	Triiodothyropropionic Acid	5,000
6	Diiodothyrosine, DIT	1,000,000
7	L-Triiodothyronine, T3	1,000
8	Monoiodotyrosine	1,000,000
9	Reverse T3	10,000

15. References

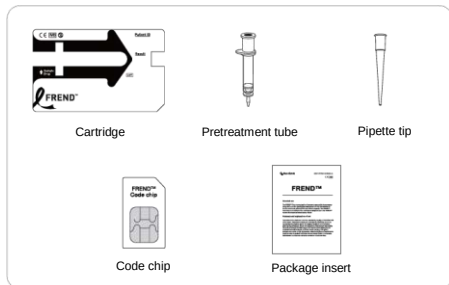
- 1) Pierce JG. The subunits of pituitary thyrotropin—their relationship to other glycoprotein hormones. *Endocrinology* 1971, 89, 1331-1344.
- 2) Sapin R, D'herbomez M. Dosage des hormones thyroïdiennes: thyroxine (T4) et triiodothyronine (T3). In *La thyroïde*, LeClere J, Orgiazzi J, Rousset B, Schlienger Elsevier, ed. 2001, 268-274.
- 3) Pearce C.J. Byfield PGH. Free thyroid hormone assays and thyroid function. *Annual Clinical Biochemistry*. 1986, 23, 230-237.
- 4) Ekins R. Measurement of Free Hormones in Blood - *Endocrine Reviews*, Vol. 11, No. 1, 1990, 5-46.
- 5) Smith BR, Pyle GA, Peterson VB, Hall R. Interaction of thyrotropin with the human thyrotropin receptor. *J. Endocrinol.* 1977, 75, 391-400.
- 6) Sterling K, Lazarus JH. The thyroid and its control. *Annu. Rev. Physiol.* 1977, 39, 349-371.
- 7) Patel YC, Alford FP, Burger HG. The 24-hour plasma thyrotrophin profile. *Clin. Sci.* 1972, 43, 71-77.
- 8) Morley JE. Neuroendocrine control of thyrotropin secretion. *Endocr. Rev.* 1981, 2, 396-436.
- 9) Wehmann RE, Rubenstein HA, Pugeat MM, Nisula BC. Extended Clinical Utility of a Sensitive and Reliable Radioimmunoassay of Thyroid-Stimulating Hormone. *South. Med. J.* 1983, 76, 969-976.
- 10) Burger HG, Patel YC. The Value of Serum Thyrotropin Measurement in the Diagnosis and Management of Hypothyroidism. *Med. J. Aust.* 1972, 2, 293-297.
- 11) Petersen VB, McGregor AM, Belchetz PE, Elkeles RS, Hall R. The Secretion of Thyrotropin with Impaired Biological Activity in Patients with Hypothalamic-Pituitary Disease. *Clin. Endocrinol.* 1978, 8, 397-402.
- 12) Beck-Peccoz P, Amr S, Menezes-Ferreira MM, Faglia G, Weintraub B. Decreased Receptor Binding of Biologically Inactive Thyrotropin in Central Hypothyroidism. *N. Engl. J. Med.* 1985, 312, 1085-1090.
- 13) Hay ID, Bayer MF, Kaplan MM, Klee GG, Larson PR, Spencer CA. American Thyroid Association Assessment of Current Free Thyroid Hormone and Thyrotropin Measurements and Guidelines for Future Clinical Assays. *Clin. Chem.* 1991, 37, 2002-2008.
- 14) Demers LM, Spencer CA. Laboratory Medicine Practice Guidelines: Laboratory Support for the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Disease. *The National Academy of Clinical Biochemistry*, 1996.
- 15) Beastall GH, Beckett GJ, Franklyn J; Frasier WD, Hickey J, John R, Kendall-Taylor P, Nevens B, Vanderpump M. UK Guidelines for the Use of Thyroid Function Tests. *The Association for Clinical Biochemistry*, 2006.

Glossary of Symbols

	Caution, warning, Consult accompanying documents
	Catalogue number/Reference number
 www.nanoentek.com/eifu.php	Consult Instructions for Use An electronic instructions for use (eIFU) indicator (website address) may accompany the symbol when used to indicate an instruction to consult an eIFU.
	Lot number/Batch number
	Use by YYYY-MM-DD or YYYY-MM
	Manufacturer
	CE marking
	<i>In vitro</i> diagnostic medical device
	Temperature limitation
	Contains sufficient for <n> tests
	Do not reuse
	Do not use if package is damaged
	For prescription use only CAUTION: Federal (U.S.) law restricts this device to sale by or on order of a physician.
	US Corporation
	Patient ID
	Result
 Sample Drop	Sample Drop
	Authorized representative in the European Community

UK Representative	Authorized representative in United Kingdom
CH REP	Authorized representative in Switzerland
BRH	Authorized representative in Brazil

Kit Contents



Revised on 2024.07

FREND Free T4

Quantitativer Test für freies Thyroxin

REF

FRT4AP 020

IVD

Nur für die professionelle *in-vitro*-diagnostische
Verwendung

1. Verwendungszweck

Das FREND Free T4 Test System ist ein schneller, indirekter, kompetitiver Fluoreszenz-Immunoassay für die quantitative Bestimmung von freiem Thyroxin (FT4) in Humanserum und Lithium-heparinisierten Plasmaproben unter Verwendung des FREND™ Systems. Die Bestimmung von FT4 dient der Diagnose von Schilddrüsenerkrankungen. Das FREND Free T4 Test ist für den Einsatz in klinischen Labors bestimmt. Ausschließlich für In-vitro-Diagnostikzwecke bestimmt. Nur für den professionellen Gebrauch.

2. Zusammenfassung und Erklärung des Tests

Das humane Thyreoidea-stimulierende Hormon (HTSH) oder Thyreotropin stimuliert die Sekretion von Thyroxin (T4) und Trijodthyronin (T3) durch die Schilddrüse.¹

Das von der Schilddrüse produzierte Thyroxin oder Tetrajodthyronin (T4) ist ab dem Zeitpunkt seiner Sekretion in den Blutkreislauf überwiegend (>99%) an die Trägerproteine TBG (Thyroxin-bindendes Globulin), TBPA (Thyroxin-bindendes Präalbumin) und Albumin gebunden. Die frei bleibende Fraktion (FT4) gilt als der aktive Teil des Hormons.² Da sich die Mechanismen zur Regulierung der Schilddrüsenfunktion direkt auf die Konzentration dieser freien (ungebundenen) Fraktion auswirken, ist sie relativ unabhängig von der

Konzentration der Trägerproteine.^{3,4} Die Patienten mit Hyperthyreose zeigen einen Anstieg und die mit Hypothyreose einen Abfall der FT4-Konzentration. Bei Patienten, die eine Hormonersatztherapie mit Levothyroxin (LT4) erhalten, kann es zu einem Anstieg von FT4 kommen, auch wenn sie klinisch gesehen euthyreot sind.

Die Hormone T3 und T4 haben nachweislich verschiedene Funktionen bei der Regulierung des Grundumsatzes, des Knochenwachstums, der neuronalen Entwicklung und der Geschlechtsreifung.⁵ Eine zu geringe Produktion von T3 und/oder T4 kann eine Hypothyreose zur Folge haben, während eine übermäßige Produktion dieser schilddrüseneigenen Hormone zu einer Hyperthyreose führen kann.⁶ Ein Anstieg von T3 und T4 unterdrückt aufgrund eines negativen Rückkopplungsmechanismus die Produktion von TSH.⁷ Das TSH selbst wird durch Thyreotropin-Releasing-Hormon (RH), ein im Hypothalamus produziertes Tripeptid, stimuliert.⁸

Eine primäre Hypothyreose liegt vor, wenn die TSH-Werte erhöht sind, während die Produktion von T3 und/oder T4 zu niedrig ist.^{9,10} Das Auftreten einer sekundären oder tertiären Hypothyreose ist aufgrund einer abnormalen Reaktion von TSH auf TRH möglich, während eine zentrale Hypothyreose auf eine Funktionsstörung der Hypophyse zurückzuführen ist.^{11,12} Die primäre Hyperthyreose ist durch niedrige TSH-Werte und hohe T3- und/oder T4-Werte gekennzeichnet.⁹ Zwar gibt es Abweichungen von dieser Einstufung, doch lässt sich mit Hilfe von TSH-Tests (und anderen Schilddrüsentests) feststellen, ob eine Schilddrüsenfehlfunktion vorliegt.¹³⁻¹⁵

3. Prinzip des Tests

Eine 70 µL Probe wird in ein Reagenzröhrchen mit goldmarkierten T4-Antikörpern gegeben und im FREND™ AP System automatisch inkubiert, wobei freie Thyroxine mit den an Antikörper gegen freies Thyroxin gebundenen Goldpartikeln reagieren.

Nach fünf Minuten werden 35 µL der Probe vom AP-Gerät auf die FREND Free T4-Kartusche gegeben und automatisch im AP-System inkubiert. Die Kartusche wird dann in das FREND™ System eingesetzt, das für den Beginn der Analyse programmiert ist, sobald die Probe mit den Reagenzien reagiert hat. Die Reaktions- und Analysezeit ist großzügig bemessen, so dass ein geringeres Fluoreszenzverhältnis mit einer höheren FT4-Konzentration korreliert.

Beim FREND™ System handelt es sich um ein tischmontiertes Fluoreszenz-Lesegerät mit einer Touchscreen-Benutzeroberfläche. Das System verfügt über einen Steckplatz zur Aufnahme der FREND Free T4-Kartusche (die die

Reagenzien und die Probe enthält) und ist für die Analyse des Tests programmiert, wenn die Probe vollständig mit den in der Kartusche enthaltenen Reagenzien reagiert hat. Die Testergebnisse werden dann auf dem Bildschirm angezeigt und können über den optionalen Drucker ausgedruckt werden.

4. Mitgelieferte Materialien

Menge	Inhaltsverzeichnis	Referenznummer
20	FREND Free T4-Kartuschen	FRT4AP 020
20	FREND Free T4-Reagenzröhrchen	
30	Einweg-Pipettenspitze(n)	
01	FREND Free T4-Code-Chip	
01	FREND Free T4 Packungsbeilage	

Eine Kartusche enthält:

T3-BSA
Anti-T3-Antikörper
Fluoreszierende Partikel

Ein Reagenzröhrchen enthält:

Anti-T4-Antikörper
Gold-Nanopartikel

5. Benötigte Materialien (nicht enthalten)

- FREND™ System
- FREND™ AP
- Mikropipette oder eine beliebige Pipette zur Abgabe von 35 µL und 70 µL
- Persönliche Schutzausrüstung und Bioabfallbehälter

6. Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise



Hinweis: Nach US-Bundesgesetzen darf dieses Gerät nur von einem Arzt bzw. auf Anordnung eines Arztes verkauft werden.

- Die FREND Free T4-Kartuschen sind ausschließlich für die In-vitro-Diagnostik bestimmt.
- Die FREND Free T4-Kartuschen sind nur für das FREND™ System

geeignet.

- Die FREND Free T4-Kartuschen sind Einwegprodukte, die nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt sind. Sie dürfen unter keinen Umständen wiederverwendet werden.
- Die versiegelten Kartuschen vor dem Gebrauch für 15-30 Minuten bei Raumtemperatur einlegen und auf Raumtemperatur bringen.
- Kartuschen und Reagenzröhrchen dürfen nicht tiefgekühlt gelagert werden.
- Stellen Sie bei der Durchführung der Tests sicher, dass die Luftfeuchtigkeit im Labor im Bereich von 10-80% und die Raumtemperatur im Bereich von 18-25 °C (64-77 °F) liegt.
- Unbedingt für jede neue Probe eine neue Pipettenspitze verwenden, um jegliche Kreuzkontamination von Proben zu vermeiden.
- Bei der Lagerung von Kartuschen hohe Luftfeuchtigkeit, direkte Sonneneinstrahlung oder Hitze vermeiden.
- Bei einer Verunreinigung der verwendeten Probe sind ungenaue Ergebnisse möglich.
- Bei Verwendung von fibrinhaltigen Proben kann es zu fehlerhaften Ergebnissen kommen.
- Eine Über- oder Unterbeladung der Kartusche mit Proben kann ebenfalls zu ungenauen Ergebnissen führen.
- Verwenden Sie die Kartuschen nicht nach dem auf der äußeren Verpackung angegebenen Verfallsdatum.
- Verwenden Sie die Kartusche und die Reagenzröhrchen nicht, wenn der Folienbeutel beschädigt oder das Siegel gebrochen ist.
- Die Tests sind wie in der Packungsbeilage und im Benutzerhandbuch beschrieben durchzuführen.
- Lassen Sie die Kartusche und das Reagenzröhrchen bis kurz vor der Verwendung Rohr versiegelt in ihrem Folienbeutel.
- Verwenden Sie die Kartusche sofort nach dem Öffnen des Folienbeutels.
- Die Proben sind gemäß der OSHA-Norm für blutübertragbare Krankheitserreger zu handhaben.
- Bei der Herstellung dieses Produkts werden keine menschlichen Proben verwendet. Da jedoch menschliche Proben als Proben verwendet werden und andere Qualitätskontrollprodukte im Labor von menschlichen Materialien stammen können, sind beim Umgang mit allen Proben und Kontrollen die allgemeinen Vorsichtsmaßnahmen anzuwenden. Beim Umgang mit den Kartuschen und den Proben sind stets Einweghandschuhe zu tragen.
- Nach der Handhabung von Reagenzienkartuschen oder Proben die Hände gründlich und häufig waschen.
- Verschlucken Sie nicht das in der Kartuschartasche enthaltene Silikagel-Paket.

7. Lagerung und Haltbarkeit

Alle ungeöffneten Materialien bleiben bis zu dem auf dem Etikett angegebenen Verfallsdatum haltbar, wenn sie bei der angegebenen Temperatur aufbewahrt werden. Die Haltbarkeit der Reagenzien wurde für achtzehn Monate ab dem Herstellungsdatum nachgewiesen.

Das Verfallsdatum ist deutlich auf dem Produktkarton und den Kartuschen angegeben

Materialien	Referenznummer
Kühlschranklagerung (2-8 °C)	
FREND Free T4-Kartuschen	FRT4AP 020
FREND Free T4-Reagenzröhrchen	Keine
Lagerung bei Raumtemperatur (18-25 °C)	
Pipettenspitzen	Keine

8. Probenentnahme und Handhabung

Für den Test wird Serum oder Lithium-heparinisertes Plasma benötigt. Es ist keine besondere Vorbereitung des Patienten erforderlich. Die Entnahme der entsprechenden venösen Blutprobe muss aseptisch erfolgen. Die Serumproben 30 Minuten lang bei Raumtemperatur gerinnen lassen. Bei der Lithiumheparinprobe wird gleich nach der Entnahme zentrifugiert. Die Probe innerhalb von 2 Stunden nach der Entnahme 10 Minuten lang bei 3.000 U/min zentrifugieren und das Serum oder Plasma sofort von den gepackten Zellen trennen.

Die getrennten Proben können vor der Analyse bis zu 1 Woche bei 2-8 °C gelagert werden. Erfolgt die Analyse mehr als 1 Woche nach der Entnahme, sollte die Probe für die spätere Verwendung bei -20 °C oder darunter eingefroren gelagert werden.

Wiederholte Gefrier-Auftau-Zyklen sind zu vermeiden. Bei trüben Serumproben oder Proben, die Partikel wie Fibrinklumpchen oder sichtbare Stränge enthalten, muss vor dem Test wieder zentrifugiert werden. Gefrorene Proben müssen vor dem Test auf Raumtemperatur gebracht und vorsichtig, aber gründlich gemischt werden.

Es werden 70 µl Probe für den Inkubationsschritt benötigt. Es werden 35 µl Probe für die Durchführung des Tests mit der FREND Free T4-Kartusche benötigt.

Für optimale Ergebnisse sollten grob hämolytische, lipämische oder trübe Proben vermieden werden. Die Proben sollten keine aggregierten Fibrinreste, roten Blutkörperchen oder andere Partikel enthalten. Beim Pipettieren in den Probeneinlass der FREND Free T4-Kartusche darauf achten, dass sich keine Blasen in der Probe bilden. Durch die Blasenbildung kann der Durchfluss behindert werden, was zu einem unvollständigen oder fehlerhaften Testergebnis führen kann.

9. Verfahren

Kalibrierung

Der Endbenutzer muss keine Kalibrierung durchführen. Alle Kalibrierungsstatistiken und -informationen werden elektronisch auf dem in jeder Packung FREND Free T4-Kartuschen enthaltenen FREND Free T4-Code-Chip gespeichert. Der FREND Free T4-Code-Chip ist speziell für die jeweilige Charge der FREND Free T4-Kartuschen bestimmt.

Es sind immer externe Qualitätskontrollproben zu analysieren, um zu überprüfen, ob die mit dem FREND™ System erzielten FT4-Ergebnisse den Akzeptanzkriterien des Labors für jede Charge der FREND Free T4-Kartuschen entsprechen.

Installation des Code-Chips

Ausführliche Anweisungen zur Installation des Code-Chips entnehmen Sie bitte dem Benutzerhandbuch für das FREND™ System. Nachfolgend finden Sie eine Kurzanleitung:

- 1) Schließen Sie das Netzkabel des FREND™ Systems an eine geeignete Steckdose an.
- 2) Führen Sie den Code-Chip in den Steckplatz für den Code-Chip auf der Rückseite des FREND™ Systems ein und folgen Sie dabei den Pfeilen.
- 3) Drücken Sie die Taste „**Setup**“ auf dem Hauptbildschirm.
- 4) Drücken Sie die Taste „**Code Chip**“ auf dem Bildschirm „**Setup**“.
- 5) Die auf dem FREND Free T4-Code-Chip enthaltenen Informationen werden automatisch im FREND™ System gespeichert.
- 6) Drücken Sie nach Abschluss der Installation des Code-Chips die Taste „**OK**“, um zum Bildschirm „**Setup**“ zu gelangen.
- 7) Drücken Sie die Taste „**Item**“ auf dem Bildschirm „**Setup**“.

- 8) Überprüfen Sie die Chargennummer der FREND Free T4-Kartusche und das Installationsdatum des Code-Chips.
- 9) Drücken Sie die Taste „Home“, um zum Bildschirm „Main“ zu gelangen und die externe Qualitätskontrolle der Patientenproben durchzuführen.

Qualitätskontrolle

• FREND™ System QK-Kartuschen

Die FREND QK-Kartusche enthält mehrere Kontrollen zur Überprüfung des optischen Teils des Systems. Durch das Testen der QK-Kartusche lassen sich ein Teil der analytischen Komponenten des Systems, nämlich (1) die Laserleistung, (2) die Ausrichtung und (3) die mechanische Integrität, bestätigen.

Die Tests der QK-Kartusche sind an jedem Tag der Patientenuntersuchung durchzuführen. Siehe den Abschnitt „Qualitätskontrollverfahren“ im Benutzerhandbuch des FREND™ Systems. Die Prüfung der QK-Kartusche muss unter den folgenden Bedingungen erfolgen

- 1) Bei der Ersteinrichtung des Systems
- 2) An jedem Tag der Patientenuntersuchung
- 3) Nach dem Transport oder der Bewegung des Systems
- 4) Bei jeder Unsicherheit über die Leistung des Systems
- 5) Sobald dies von den Qualitätskontrollanforderungen Ihres Labors gefordert wird

• Interne Verfahrenskontrollen

Die FREND Free T4-Testkartusche verfügt über integrierte Kontrollfunktionen. Das Fluoreszenzsignal in der Referenzzone jeder Kartusche zeigt (1) dass genügend Probenvolumen zugegeben wurde; (2) dass ein angemessener Durchfluss erzielt wurde; und (3) dass der Antikörper reaktiv ist. Fehlt dieses Referenzzonensignal oder liegt es unter dem Schwellenwert, gilt der Test für das FREND™ System als fehlerhaft oder nicht bestanden und es wird eine Fehlermeldung anstelle eines Testergebnisses ausgegeben. Darüber hinaus überwacht das System bei jedem Kartuschenlauf unter anderem (1) den Probenfluss, (2) die Geschwindigkeit des Probenflusses, (3) die Haltbarkeit der Kartuschenkomponenten, (4) die Funktion des internen Barcode-Scanners und (5) die Funktion der mechanischen Komponenten des Scanners.

• Externe Qualitätskontrolltests

Im Handel sind Kontrollen von verschiedenen Herstellern erhältlich, die FT4 als Messanalyt enthalten. Es ist sinnvoll, mindestens zwei (2) Stufen von Kontrollen mindestens einmal pro Monat oder einmal für jede neue Charge durchzuführen, je nachdem, was früher eintritt. Die Kontrollen sollten jedoch in Übereinstimmung mit den örtlichen Anforderungen für jedes Labor durchgeführt werden. Dazu sollte jedes Labor seine eigenen Kriterien auf der Grundlage der folgenden Parameter festlegen.

- 1) Jede neue Charge
- 2) Jede neue Lieferung (auch wenn sie aus der gleichen zuvor erhaltenen Charge stammt)
- 3) Jeder neue Bediener (eine Person, die die Tests seit mindestens zwei Wochen nicht mehr durchgeführt hat)
- 4) Monatlich, als fortlaufende Kontrolle der Lagerbedingungen
- 5) Bei Feststellung von Problemen (Lagerung, Bediener oder andere)
- 6) Oder zu anderen Zeiten, wie in den Standard-Qualitätskontrollverfahren Ihres Labors vorgeschrieben

In den Richtlinien des jeweiligen Labors ist genau festgelegt, welche Kontrollmaterialien und Chargennummern zu verwenden sind, wie häufig die Kontrollen zu testen sind, welche Kriterien für die Akzeptanz der Ergebnisse gelten und welche Korrekturmaßnahmen zu ergreifen sind, wenn die Ergebnisse nicht den Laborkriterien entsprechen. Liegen die Werte einer externen Qualitätskontrolle außerhalb des zulässigen Bereichs, muss das Problem vor der Meldung der Patientenergebnisse untersucht werden, um sicherzustellen, dass es sich nicht um eine Fehlfunktion des Geräts oder der Software handelt. Es sollten keine Patientenproben auf dem FREND™ System mit dem FREND Free T4 untersucht werden, wenn die Ergebnisse der Qualitätskontrolle nicht die erwarteten Werte ergeben. Informationen zur Bestimmung der Akzeptanz der Ergebnisse von externem Kontrollmaterial entnehmen Sie bitte den Richtlinien Ihres Labors. Jedes Labor hat sich an die standardisierten Verfahren zu halten, die von den für das Labor zuständigen Aufsichtsbehörden akzeptiert werden.

Verarbeitung der Proben

• Vorbereitung

Nehmen Sie genügend FREND Free T4-Kartuschen und Reagenzröhrchen aus dem Kühlschrank, um die Patientenproben und die erforderlichen externen Qualitätskontrollmaterialien zu testen. Die Röhrchen und die versiegelten Folienbeutel mit den Kartuschen vor Beginn der Testsequenz 15-30 Minuten lang auf Raumtemperatur kommen lassen.

Bei Verwendung gekühlter Patientenproben diese aus dem Kühlschrank nehmen und vor dem Test auf Raumtemperatur kommen lassen. Bei Verwendung gefrorener Proben ist darauf zu achten, dass diese aus dem Gefrierschrank genommen, auf natürliche Weise aufgetaut und dann vor dem Test vorsichtig, aber gründlich gemischt werden. Die Proben sollten erst dann untersucht werden, wenn sie Raumtemperatur erreicht haben.

Es sind keine weiteren Reagenzien oder Probenvorbereitungen erforderlich.

• Testverfahren

Anmerkung: Spülen Sie bei der Bearbeitung von Proben die Pipette mehrmals mit der Probe und geben Sie 70 µl in das Reagenzröhrchen.

- 1) Bereiten Sie die FREND Free T4-Kartusche, das Reagenzröhrchen und die Probe bei Raumtemperatur (18-25 °C) vor. Öffnen Sie den Folienbeutel und legen Sie die FREND Free T4-Kartusche in das Kartuschenfach des AP-Geräts. Drücken Sie auf „NEXT“, um das Kartuschenfach zu schließen und das Fach für das Reagenzröhrchen zu öffnen.
- 2) Geben Sie 70 µL der Probe in das Reagenzröhrchen.



Hinweis: Sobald die Probe in das Reagenzröhrchen gegeben wurde, sollte das Röhrchen nicht mehr umgedreht werden.

- 3) Legen Sie das Reagenzröhrchen in das Röhrchenfach des FREND™ AP-Geräts. Detaillierte Bedienungsanweisungen entnehmen Sie bitte dem Benutzerhandbuch des FREND™ AP-Geräts.
- 4) Drücken Sie die Taste „NEXT“. Das Röhrchenfach wird geschlossen und es beginnt der erste Inkubationsschritt (5 Minuten).
- 5) Nach der ersten Inkubation werden 35 µl der gemischten Probe auf die Kartusche gegeben und es beginnt der zweite Inkubationsschritt (2 Minuten).
- 6) Nach Abschluss beider Inkubationsschritte öffnet sich das Kartuschenfach und die Kartusche kann in das FREND™ System eingelegt werden.
- 7) Drücken Sie die Taste „Test“ auf dem „Hauptbildschirm“ des FREND™ Systems.
- 8) Das System wechselt automatisch zum Bildschirm mit der Patienten-ID.
- 9) Geben Sie die Patienten-ID ein und drücken Sie die Taste „Enter“, um den Test zu starten.
- 10) Führen Sie die Kartusche in den Kartuschensteckplatz ein und orientieren Sie sich dabei am Pfeil der Kartusche.



Hinweis: Bitte überprüfen Sie die Richtung der Kartusche, bevor Sie sie einführen, und achten Sie darauf, dass sie vollständig eingelegt ist.

- 11) Danach ist die Reaktion in der Kartusche abgeschlossen, und das FREND™ System beginnt automatisch mit dem Ablesen.
- 12) Nach Abschluss der Messungen erfolgt automatisch das Auswerfen der Kartusche und die Ergebnisse werden angezeigt.



Hinweis: Ziehen Sie das Netzkabel nicht aus der Steckdose ab und schalten Sie das FREND™ System nicht aus, während sich eine Kartusche in der Lesekammer befindet. Dies kann zu einem Systemfehler führen.

- 13) Wenn das FREND™ System an einen optionalen Drucker angeschlossen ist, drücken Sie die Taste „Print“ (Drucken) und die Messergebnisse werden ausgedruckt.
- 14) Ausführlichere Anweisungen entnehmen Sie bitte dem Benutzerhandbuch für das FREND™ System.

10. Verfahren zur Probenverdünnung

Eine Verdünnung der Proben für FT4-Bestimmungen ist nicht möglich. Messwerte von mehr als 6,00 ng/dL sollten als solche gemeldet werden.

11. Berechnung der Ergebnisse

Beim FREND™ System erfolgen alle Operationen zur Proben- und Reagenzienhandhabung automatisch innerhalb der Kartusche, nachdem die Probe in den Probeneinlass der Kartusche geladen und die Kartusche in das FREND™ System eingesetzt wurde. Die durch die Reaktion erzeugte Fluoreszenzrate wird in verschiedenen Intervallen während des Analyseprozesses abgelesen, Leerwerte werden subtrahiert, woraufhin die Nettorate basierend auf den auf dem Free T4-Code-Chip gespeicherten Informationen automatisch in die FT4-Konzentration in ng/dL umgerechnet wird. Dieses Ergebnis wird dann auf dem Bildschirm angezeigt und kann über den optionalen Drucker ausgedruckt werden. Es wird auch im FREND™ System gespeichert.

Bildschirmanzeigen für verschiedene Konzentrationsszenarien

Angezeigtes Ergebnis	Beschreibung
	FT4-Konzentration Weniger als 0,40 ng/dl
	FT4-Konzentration Nicht weniger als 0,40 ng/dl Und nicht höher als 6,00 ng/dL
	FT4-Konzentration Höher als 6,00 ng/dl

12. Einschränkungen des Verfahrens

- 1) Bei der Verwendung zu diagnostischen Zwecken sollten die mit diesem Test erzielten Ergebnisse in Verbindung mit anderen Daten (z. B. Symptome, Ergebnisse anderer Tests, klinischer Eindruck, Krankengeschichte, Therapie usw.) verwendet werden.
- 2) Das FRENDS™ System ist in Verbindung mit einer FRENDS Free T4-Kartusche so programmiert, dass 6,00 ng/dL als höchste ohne Verdünnung messbare FT4-Konzentration angezeigt wird. Die niedrigste messbare Konzentration liegt bei 0,40 ng/dL als Nachweisgrenze des Tests.

- 3) Patientenproben mit heterophilen Antikörpern, wie z. B. Anti-Maus- (HAMA), Anti-Ziegen- (HAGA) oder Anti-Kaninchen-Antikörpern (HARA), können falsch erhöhte oder falsch erniedrigte Werte aufweisen oder zur Fehlermeldung **„Unvollständiges Testergebnis“** führen. Patienten, die routinemäßig Tieren oder tierischen Serumprodukten ausgesetzt sind, können für diese Art von heterophilen Interferenzen anfällig sein. Stimmt der FT4-Wert mit dem klinischen Befund nicht überein, wird zur Bestätigung der Ergebnisse ein zusätzlicher FT4-Test oder eine andere Schilddrüsenuntersuchung mit einer anderen Methode empfohlen.
- 4) Bestimmte Medikamente können die Testleistung beeinträchtigen. Die Interpretation aller Ergebnisse sollte im Hinblick auf das klinische Bild des Patienten erfolgen.
- 5) Zwar übt die Hämolyse einen kaum nennenswerten Einfluss auf den Test aus, doch können hämolysierte Proben auf eine unsachgemäße Behandlung der Probe vor dem Test hinweisen, und die Ergebnisse sollten mit Vorsicht interpretiert werden.
- 6) Eine Lipämie hat keine signifikante Auswirkung auf den Test, außer im Falle einer groben Lipämie, bei der es zu Störungen des seitlichen Flusses der Probe in der Kartusche kommen kann.
- 7) Die mit Tests verschiedener Hersteller ermittelte FT4-Konzentration in einer bestimmten Probe kann je nach Testmethode, Kalibrierung und Antikörperspezifität variieren.
- 8) Bitte beachten Sie die Abschnitte Probenentnahme und Handhabung, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen, Lagerung und Haltbarkeit sowie Hinweise zum Verfahren in diesem Beiblatt.
- 9) Der FREND Free T4-Test wurde nicht für den Einsatz am Behandlungsort evaluiert.
- 10) Die Leistung dieses Tests wurde nicht mit Proben von Neugeborenen oder schwangeren Patientinnen nachgewiesen.
- 11) Der FREND Free T4-Test ist für die Verwendung in lizenzierten klinischen Labors mit geschulten Technologen konzipiert.

13. Erwartete Werte

Wie bei jedem klinischen Diagnosetest legt jedes Labor ein Referenzintervall fest, das den Merkmalen der zu testenden Population entspricht. Frühere Untersuchungen haben gezeigt, dass es weder rassische noch geschlechtsspezifische Unterschiede im Referenzintervall für FT4 gibt, so dass die Festlegung eines einzigen Referenzintervalls für Erwachsene sinnvoll und gerechtfertigt ist. Serumproben von insgesamt 196 normalen, offensichtlich gesunden erwachsenen Personen wurden mit 3 Chargen des FREND Free T4-Tests unter Verwendung eines einzigen FREND™ Systems untersucht. Das Referenzintervall wurde gemäß der CLSI-Richtlinie C28-A3

bestimmt und lag bei 0,83-1,60 ng/dL. Die Interpretation eines mit dem FREND Free T4 auf dem FREND™ System ermittelten Free T4-Ergebnisses sollte, wie bei allen in-vitro-diagnostischen Tests, im Zusammenhang mit anderen klinischen Befunden und diagnostischen Verfahren erfolgen. Alle FT4-Ergebnisse, die nicht mit dem klinischen Zustand korrelieren, sollten wiederholt und andere Tests zur Klärung der Situation durchgeführt werden.

14. Leistungsmerkmale

Präzision

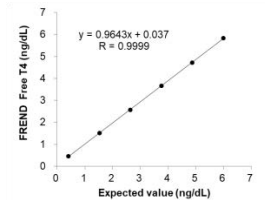
Eine Präzisionsstudie für FREND Free T4 wurde gemäß der CLSI-Richtlinie EP5-A3 durchgeführt. Vier Proben wurden in zwei Wiederholungen zweimal pro Tag über einen Zeitraum von 20 Tagen getestet.

Proben-ID	Mittelwert Konzentration (ng/dL)	Innerhalb des Testlaufes		Zwischen den Testläufen		Zwischen den Tagen		Innerhalb des Labors	
		SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
1	0,807	0,066	8,2	0,013	1,6	0,015	1,9	0,069	8,6
2	1,812	0,140	7,7	0,033	1,8	0,009	0,5	0,145	8,0
3	2,513	0,116	4,6	0,096	3,8	0,016	0,6	0,151	6,0
4	4,060	0,178	4,4	0,083	2,1	0,065	1,6	0,207	5,1

Linearität

Die Studie zur Verdünnungslinearität wurde gemäß der CLSI-Richtlinie EP6-A durch das Verdünnen einer hoch konzentrierten FT4-Probe mit FT4-armem Serum durchgeführt. Die Linearität lag zwischen 0 ng/dL und 6 ng/dL.

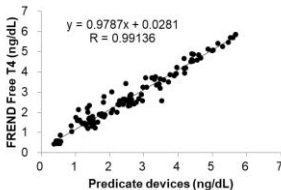
FREND Free T4 – Linearität



Der analytische Messbereich von FREND Free T4 liegt zwischen 0,40 ng/dL und 6,00 ng/dL.

Vergleich der Methoden

Der Vergleich von FREND Free T4 mit dem Vergleichsgerät erfolgte nach den im CLSI-Dokument EP09-A3 dargelegten Richtlinien. Die Proben (n=120) wurden mit beiden Systemen in doppelter Ausführung gemessen. Die lineare Regressionsanalyse ergab einen Korrelationskoeffizienten (R^2) von $\geq 0,98$.



Sensitivität

Die Bestimmung der Leerwertgrenze (LoB) und der Nachweisgrenze (LoD) erfolgte nach der CLSI-Richtlinie EP17-A. Die Bestimmung der LoB erfolgte anhand von 60 Wiederholungsmessungen unter Verwendung einer negativen Standardlösung. Die Bestimmung der LoD erfolgte anhand von

12 Wiederholungsmessungen von fünf Patientenproben mit niedriger Konzentration.

LoB	LoD	LoQ
0.29 ng/dL	0.36 ng/dL	0.36 ng/dL

Interferenz

Die Interferenzstudie wurde in Übereinstimmung mit der CLSI-Richtlinie EP7-A2 unter Verwendung von drei FT4-Konzentrationen durchgeführt. Eine Wiederfindung innerhalb von 90% bis 110% des erwarteten FT4 wurde als interferenzfrei angesehen. Es wurde keine Interferenz durch die unten aufgeführten Substanzen festgestellt.

Nr.	Potenzielle Störsubstanz	Konzentration
1	Hämoglobin	500 mg/dl
2	Bilirubin	20 mg/dl
3	Triglyceride	3 g/dl
4	Gesamtprotein	12 g/dl

Kreuzreaktivität

Bei den folgenden Substanzen wurde eine mögliche Kreuzreaktivität mit dem FRENDD Free T4 in zwei Konzentrationen untersucht. Die Durchführung der Tests erfolgte gemäß des CLSI-Protokolls EP7-A2. Es wurde keine signifikante Kreuzreaktivität festgestellt.

Nr.	Potenzielle Kreuzreagenzien	Konzentration (ng/dL)
1	Levothyroxin, T4	1,000
2	Dijodthyronin, T2	5,000
3	Tetraiodthyreoessigsäure	10,000
4	Triiodthyreoessigsäure	1,000
5	Triiodthyropropionsäure	5,000
6	Dijodotyrosin, DIT	1,000,000
7	L-Triiodthyronin, T3	1,000
8	Monojodtyrosin	1,000,000
9	Umgekehrtes T3	10,000

15. Referenzen

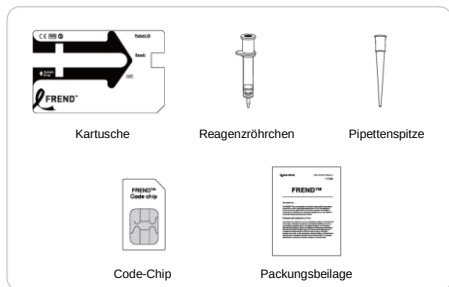
- 1) Pierce JG. The subunits of pituitary thyrotropin—their relationship to other glycoprotein hormones. *Endocrinology* 1971, 89, 1331-1344.
- 2) Sapin R, D'herbomez M. Dosage des hormones thyroïdiennes: thyroxine (T4) et triiodothyronine (T3). In *La thyroïde*, LeClere J, Orgiazzi J, Rousset B, Schlienger Elsevier, ed. 2001, 268-274.
- 3) Pearce C.J. Byfield PGH. Free thyroid hormone assays and thyroid function. *Annual Clinical Biochemistry*. 1986, 23, 230-237.
- 4) Ekins R. Measurement of Free Hormones in Blood - *Endocrine Reviews*, Vol. 11, No. 1, 1990, 5-46.
- 5) Smith BR, Pyle GA, Peterson VB, Hall R. Interaction of thyrotropin with the human thyrotropin receptor. *J. Endocrinol.* 1977, 75, 391-400.
- 6) Sterling K, Lazarus JH. The thyroid and its control. *Annu. Rev. Physiol.* 1977, 39, 349-371.
- 7) Patel YC, Alford FP, Burger HG. The 24-hour plasma thyrotrophin profile. *Clin. Sci.* 1972, 43, 71-77.
- 8) Morley JE. Neuroendocrine control of thyrotropin secretion. *Endocr. Rev.* 1981, 2, 396-436.
- 9) Wehmann RE, Rubenstein HA, Pugeat MM, Nisula BC. Extended Clinical Utility of a Sensitive and Reliable Radioimmunoassay of Thyroid-Stimulating Hormone. *South. Med. J.* 1983, 76, 969-976.
- 10) Burger HG, Patel YC. The Value of Serum Thyrotropin Measurement in the Diagnosis and Management of Hypothyroidism. *Med. J. Aust.* 1972, 2, 293-297.
- 11) Petersen VB, McGregor AM, Belchetz PE, Elkeles RS, Hall R. The Secretion of Thyrotropin with Impaired Biological Activity in Patients with Hypothalamic-Pituitary Disease. *Clin. Endocrinol.* 1978, 8, 397-402.
- 12) Beck-Peccoz P, Amr S, Menezes-Ferreira MM, Faglia G, Weintraub B. Decreased Receptor Binding of Biologically Inactive Thyrotropin in Central Hypothyroidism. *N. Engl. J. Med.* 1985, 312, 1085-1090.
- 13) Hay ID, Bayer MF, Kaplan MM, Klee GG, Larson PR, Spencer CA. American Thyroid Association Assessment of Current Free Thyroid Hormone and Thyrotropin Measurements and Guidelines for Future Clinical Assays. *Clin. Chem.* 1991, 37, 2002-2008.
- 14) Demers LM, Spencer CA. Laboratory Medicine Practice Guidelines: Laboratory Support for the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Disease. *The National Academy of Clinical Biochemistry*, 1996.
- 15) Beastall GH, Beckett GJ, Franklyn J; Frasier WD, Hickey J, John R, Kendall-Taylor P, Nevens B, Vanderpump M. UK Guidelines for the Use of Thyroid Function Tests. *The Association for Clinical Biochemistry*, 2006.

Symbolerklärung

	Vorsicht, Warnung, siehe Begleiddokumente
	Katalognummer / Referenznummer
 www.nanoentek.com/eifu.php	Gebrauchsanweisung beachten Bei Verwendung zur Angabe einer Anleitung zur Konsultation der elektronischen Gebrauchsanweisung (eIFU) wird dieses Symbol von einem eIFU-Indikator (eIFU-Website) begleitet und neben dem Symbol platziert.
	Losnummer / Chargennummer
	Verwendbar bis JJJJ-MM-TT oder JJJJ-MM
	Hersteller
	CE-Kennzeichen
	<i>In-vitro</i> -Diagnostikum
	Temperaturbegrenzung
	Inhalt ausreichend für <n> Tests
	Nicht wiederverwenden
	Nicht verwenden, wenn die Verpackung beschädigt ist
	Nur gegen Rezept erhältlich HINWEIS: Nach US-Bundesgesetzen darf dieses Gerät nur von einem Arzt bzw. auf Anordnung eines Arztes verkauft werden.
	US-amerikanisches Unternehmen
	Patienten-ID
	Ergebnis

 Sample Drop	Probentropfen
EC REP	In der Gemeinschaft niedergelassener Bevollmächtigter
UK Representative	Bevollmächtigter im Vereinigten Königreich
CH REP	Bevollmächtigter in der Schweiz
BRH	Bevollmächtigter in Brasilien

Lieferumfang



Überarbeitet am 2024.07

FREND Free T4

Test quantitativo per la Tiroxina Libera

REF

FRT4AP 020

IVDSolo per uso diagnostico *in vitro*

1. Destinazione d'uso

Il sistema di test FREND Free T4 è un test immunologico a fluorescenza competitivo indiretto rapido per la determinazione quantitativa della tiroxina libera (FT4) in campioni di siero umano e plasma litio eparinizzato utilizzando il sistema FREND™. Le misurazioni di FT4 sono utilizzate nella diagnosi dei disturbi della tiroide. Il test FREND Free T4 è destinato all'uso in laboratori clinici. Solo per uso diagnostico *in vitro*. Solo per uso professionale.

2. Sintesi e spiegazione del test

L'ormone stimolante la tiroide umana (hTSH) o tireotropina stimola la secrezione di tiroxina (T4) e triiodotironina (T3) da parte della ghiandola tiroidea.¹

Dal momento in cui viene secreta nel flusso sanguigno, la tiroxina o tetra iodotironina (T4), prodotta dalla ghiandola tiroidea, è prevalentemente (>99%) legata alle proteine portatrici TBG (Globulina legante la tiroxina), TBPA (Prealbumina legante la tiroxina) e albumina. La frazione che rimane libera (FT4) è considerata la parte attiva dell'ormone.² I meccanismi che regolano la funzione tiroidea hanno un effetto diretto sulla concentrazione di questa frazione libera, il che spiega perché è relativamente indipendente dalla concentrazione di proteine portatrici.^{3,4} Nei pazienti con ipertiroidismo, la concentrazione di FT4 aumenta, mentre nei pazienti con ipotiroidismo

generalmente diminuisce. I pazienti in terapia ormonale sostitutiva con levotiroxina (LT4) possono avere un aumento di FT4, sebbene clinicamente siano eutiroidei.

È noto che T3 e T4 hanno funzioni diverse nella regolazione del metabolismo basale, della crescita ossea, dello sviluppo neuronale e della maturazione sessuale.⁵ La sottoproduzione di T3 e/o T4 può causare ipotiroidismo, mentre la sovrapproduzione di questi ormoni può causare ipertiroidismo.⁶ A causa di un meccanismo di feedback negativo, l'elevazione di T3 e T4 sopprime la produzione di TSH.⁷ TSH stesso è stimolato dall'ormone di rilascio della tireotropina (TRH), un tripeptide prodotto nell'ipotalamo.⁸

L'ipotiroidismo primario si verifica quando i livelli di TSH sono elevati mentre T3 e/o T4 sono sottoprodotti.^{9,10} L'ipotiroidismo secondario o terziario può verificarsi a causa di una risposta anormale del TSH al TRH, mentre l'ipotiroidismo centrale si verifica da disfunzione pituitaria.^{11,12} L'ipertiroidismo primario è caratterizzato da bassi livelli di TSH e alti livelli di T3 e/o T4.⁹ Esistono anomalie a questi tipi di classificazione, ma il test del TSH può (con l'aiuto di altri test tiroidei) aiutare un medico a determinare la presenza di disfunzione tiroidea.¹³⁻¹⁵

3. Principio del test

Un campione da 70 µl viene aggiunto al tubo di pretrattamento contenente anticorpi gold-t4 e incubato automaticamente nel sistema FREND™ AP, mentre le tiroxine libere reagiscono con particelle d'oro legate agli anticorpi contro la tiroxina libera.

Dopo cinque minuti, il dispositivo AP trasferisce 35 µL di campione alla cartuccia T4 libera da FREND e viene incubato automaticamente nel sistema AP. La cartuccia viene quindi inserita nel sistema FREND™, che è programmato per iniziare l'analisi una volta che il campione ha reagito con i reagenti. Il tempo di reazione e di analisi è ampio, quindi un rapporto inferiore di fluorescenza è correlato a una maggiore concentrazione di FT4.

Il sistema FREND™ è un lettore di fluorescenza da banco contenente un'interfaccia utente touchscreen. Il sistema dispone di uno slot che accetta la cartuccia del test FREND Free T4 (che contiene i reagenti e il campione) ed è programmato per analizzare il test quando il campione ha reagito completamente con i reagenti della cartuccia incorporata. I risultati del test vengono visualizzati sullo schermo e possono essere stampati su una stampante opzionale.

4. Materiale fornito

Quantità	Contenuto	Numero di catalogo
20	Cartuccia(e) FREND Free T4	FRT4AP 020
20	Tubi di pretrattamento FREND Free T4	
30	Punta(-e) monouso per pipetta	
01	Chip di codice di FREND Free T4	
01	Foglietto illustrativo di FREND Free T4	

Una cartuccia contiene:

T3-BSA
Anticorpo Anti-T3
Particelle fluorescenti

Un tubo di pretrattamento contiene:

Anticorpo Anti-T4
Nano-particella d'oro

5. Materiali richiesti ma non forniti

- Sistema FREND™
- Il FREND™ AP
- Micro-pipetta, o qualsiasi pipetta, in grado di erogare 35 e 70 µL
- Dispositivi di protezione individuale e contenitori per lo smaltimento dei rifiuti a rischio biologico

6. Avvertenze e precauzioni



ATTENZIONE: la legge federale limita la vendita di questo dispositivo da parte o su ordine di un medico.

- Le cartucce FREND Free T4 sono destinate esclusivamente all'uso diagnostico in vitro.
- Le cartucce FREND Free T4 devono essere utilizzate esclusivamente sul sistema FREND™.
- Le cartucce FREND Free T4 sono dispositivi usa e getta monouso. Non riutilizzarle in nessun caso.
- Lasciare le cartucce arrivare a temperatura ambiente per 15-30 minuti prima dell'uso.

- Le cartucce e i tubi di pretrattamento non devono essere congelati.
- Assicurare che l'umidità in laboratorio sia nell'intervallo 10-80% e che la temperatura ambiente sia nell'intervallo di 64–77°F (18–25°C) quando vengono eseguiti i test.
- Evitare la contaminazione incrociata tra i campioni utilizzando una nuova punta di pipetta per ogni nuovo campione.
- Evitare alta umidità, luce solare diretta o calore nella zona utilizzata per la conservazione della cartuccia.
- Risultati imprecisi sono possibili se il campione utilizzato è contaminato in qualche modo.
- L'uso di campioni contenenti fibrina coagulata potrebbe portare a risultati errati
- Un caricamento insufficiente o eccessivo della cartuccia con il campione può portare a risultati imprecisi.
- Non utilizzare le cartucce oltre la data di scadenza indicata sulla busta.
- Non utilizzare la cartuccia se la busta è danneggiata o il sigillo è rotto.
- Eseguire il test come specificato nel Foglietto illustrativo e nel Manuale utente.
- Tenere la cartuccia e il tubo di pretrattamento sigillati nel sacchetto fino al momento dell'uso.
- Utilizzare la cartuccia immediatamente dopo l'apertura del sacchetto.
- Maneggiare i campioni in conformità con lo standard OSHA relativo ai patogeni di origine ematica.
- I campioni umani non vengono utilizzati nella preparazione di questo prodotto, tuttavia, poiché i campioni umani verranno utilizzati per i campioni e altri prodotti di controllo qualità in laboratorio potrebbero derivare da materiali umani, utilizzare le Precauzioni universali quando si maneggiano tutti i campioni e i controlli. Indossare guanti monouso maneggiando le cartucce e i campioni.
- Lavarsi accuratamente e spesso le mani dopo aver maneggiato cartucce o campioni di reagenti.
- Non ingerire il pacchetto di gel di silice che si trova nel sacchetto della cartuccia.

7. Stoccaggio e stabilità

Tutti i materiali non aperti sono stabili fino alla data di scadenza indicata sull'etichetta se conservati alla temperatura specificata. La stabilità del reagente è stata dimostrata per diciotto mesi dalla data di fabbricazione.

La data di scadenza è chiaramente indicata sulla confezione del prodotto e sulle cartucce

Materiali	Numero di catalogo
Conservazione a temperatura di frigorifero (2~8 °C)	
Cartucce FREND Free T4	FRT4AP 020
Tubi di pretrattamento FREND Free T4	Nessuna
Stoccaggio a temperatura ambiente (18~25 °C)	
Punte per pipette	Nessuna

8. Raccolta e manipolazione dei campioni

Il siero o il plasma con eparina di litio è richiesto per l'analisi. Non è necessaria alcuna preparazione speciale del paziente. Raccogliere il campione di sangue venoso appropriato in modo asettico. Per il siero, lasciare coagulare il campione per 30 minuti a temperatura ambiente. Per la litio eparina, centrifugare dopo il prelievo. Centrifugare il campione per 10 minuti a 3.000 giri/min entro 2 ore dal prelievo e separare immediatamente il siero o il plasma dalle cellule impaccate.

I campioni separati possono essere conservati a 2-8 °C per un massimo di 1 settimana prima dell'analisi. Se l'analisi è prevista per più di 1 settimana dopo il prelievo, il campione deve essere conservato congelato a -20 °C o inferiore per un uso futuro.

I cicli ripetuti di congelamento-disgelo devono essere evitati. Campioni di siero torbido o campioni contenenti particolato come coaguli o filamenti di fibrina devono essere re-centrifugati prima di essere testati. Prima del test, portare lentamente i campioni congelati a temperatura ambiente e mescolare delicatamente ma accuratamente prima del test.

Il campione necessario per la fase di incubazione è di 70 µL. Il campione necessario per eseguire il test sulla cartuccia FREND Free T4 è di 35 µL.

Per risultati ottimali, evitare campioni fortemente emolitici, lipemici o torbidi. I campioni devono essere privi di fibrina aggregata, globuli rossi o altre particelle. Quando si pipetta nell'ingresso del campione della cartuccia FREND Free T4, assicurarsi che non vi siano bolle nel campione. Le bolle possono limitare il flusso e provocare un risultato del test incompleto o errato.

9. Procedura

Calibrazione

Non è necessario che la calibrazione venga eseguita dall'utente finale. Tutte le statistiche e le informazioni di calibrazione sono state memorizzate elettronicamente sul FREND Free T4 Code chip incluso in ogni scatola di cartucce FREND Free T4. Il chip di codice FREND Free T4 è specifico per ogni lotto prodotto di cartucce FREND Free T4.

Eseguire sempre campioni di controllo di qualità esterni per verificare che i risultati FT4 ottenuti sul sistema FREND™ soddisfino i criteri di laboratorio per l'accettabilità per ogni lotto di cartucce FREND Free T4.

Installazione del chip di codice

Fare riferimento al manuale utente del sistema FREND™ per istruzioni più dettagliate relative all'installazione del chip di codice. Qui sotto sono incluse istruzioni abbreviate:

- 1) Inserire il cavo elettrico del sistema FREND™ in una presa appropriata.
- 2) Inserire il chip di codice nello slot di chip di codice sul retro del sistema FREND™ seguendo le frecce.
- 3) Premere il pulsante **'Setup'** nella schermata **'Main'**.
- 4) Premere il pulsante **'Code chip'** nella schermata **'Setup'**.
- 5) Le informazioni presenti sul chip di codice FREND Free T4 vengono salvate automaticamente nel sistema FREND™.
- 6) Quando l'installazione del chip di codice è completata, premere il pulsante **'OK'** per andare alla schermata **'Setup'**.
- 7) Premere il pulsante **'Item'** nella schermata **'Setup'**.
- 8) Controllare il numero di lotto della cartuccia FREND Free T4 e la data di installazione del chip di codice.
- 9) Premere il pulsante **'Home'** per andare alla schermata **'Main'** per iniziare a eseguire il controllo esterno di qualità e campioni di pazienti.

Controllo qualità

• Cartucce FREND™ del sistema del CQ

La cartuccia FREND di CQ contiene più controlli per controllare la parte ottica del sistema. Testando la cartuccia QC, una parte dei componenti analitici del sistema di (1) potenza laser, (2) allineamento e (3) integrità meccanica sono confermati.

Per ogni giorno di test paziente, eseguire il test della cartuccia QC. Fare riferimento alla sezione procedure di controllo qualità del Manuale utente del

sistema FREND™. In breve, eseguire il test della cartuccia QC nelle seguenti circostanze

- 1) Dopo la configurazione iniziale del sistema
- 2) Ogni giorno di test paziente
- 3) Quando il sistema è stato trasportato o spostato
- 4) Ogni volta che c'è incertezza sulle prestazioni del sistema
- 5) Ogni volta che il test è richiesto dai requisiti di controllo qualità del vostro laboratorio

• Controlli procedurali interni

La cartuccia di test FREND Free T4 contiene funzioni di controllo integrate. Il segnale di fluorescenza nella zona di riferimento di ciascuna cartuccia mostra: (1) che si aggiunge un volume sufficiente, (2) che si ottiene un flusso adeguato e (3) che l'anticorpo è reattivo. Se questo segnale di zona di riferimento è mancante o inferiore alla soglia, il sistema FREND™ lo considera un test errato o fallito e produce un messaggio di errore anziché un risultato del test. Inoltre, con ogni funzionamento della cartuccia, il sistema controlla, in parte, (1) il flusso del campione, (2) la velocità del flusso del campione, (3) la durata di conservazione dei componenti della cartuccia, (4) il funzionamento dello scanner interno di codici a barre e (5) il funzionamento dei componenti meccanici dello scanner.

• Test esterno di controllo qualità

I controlli disponibili in commercio che contengono FT4 come analita misurato sono disponibili da una varietà di produttori. Si raccomanda di eseguire almeno due (2) livelli di controllo almeno una volta al mese o una volta per ogni nuovo lotto, a seconda del quale avviene per primo. Tuttavia, i controlli devono essere eseguiti in base ai requisiti locali per ciascun laboratorio. Ogni laboratorio deve stabilire i propri criteri in base ai seguenti parametri.

- 1) Ogni nuovo lotto
- 2) Ogni nuova spedizione (anche se proveniente dallo stesso lotto precedentemente ricevuto)
- 3) Ogni nuovo operatore (un individuo che non ha eseguito i test per almeno due settimane)
- 4) Ogni mese, come controllo continuo delle condizioni di stoccaggio
- 5) Ogni volta che vengono identificati problemi (stoccaggio, operatore o altro)
- 6) O altre volte come richiesto dalle procedure standard di controllo qualità del laboratorio

La politica individuale del laboratorio determinerà esattamente quali materiali e numeri di lotto devono essere controllati, la frequenza con cui i controlli devono essere eseguiti, i criteri di accettazione dei risultati e le azioni correttive necessarie da intraprendere se i risultati non soddisfano i criteri di laboratorio. Se i valori dei campioni di controllo qualità esterni sono fuori dall'intervallo accettabile, sarà necessario indagare sul problema prima di segnalare i risultati paziente per assicurare che non vi sia un malfunzionamento dello strumento o del software. Non eseguire analisi di campioni di pazienti sul sistema FRENDSTM utilizzando FRENDS Free T4 se i risultati del controllo qualità non forniscono valori attesi. Fare riferimento alle politiche di laboratorio su come determinare l'accettabilità dei risultati dei materiali di controllo esterni. Ogni laboratorio deve seguire le procedure standardizzate accettabili per le agenzie di regolamentazione a cui il laboratorio deve rendere conto.

Elaborazione del campione

• Preparazione

Rimuovere dal frigorifero una quantità sufficiente di cartucce FRENDS Free T4 e provette per il pretrattamento per testare il numero di campioni dei pazienti e i materiali di controllo di qualità esterni richiesti. Lasciare che i tubi e i sacchetti sigillati contenenti le cartucce arrivino a temperatura ambiente per 15-30 minuti prima dell'inizio della sequenza di test.

Se si utilizzano campioni paziente refrigerati, rimuoverli dal frigorifero e lasciarli arrivare a temperatura ambiente prima del test. Se verranno utilizzati campioni congelati, assicurarsi che questi vengano rimossi dal congelatore, scongelati naturalmente e quindi mescolati delicatamente ma accuratamente prima del test. I test non devono iniziare su questi campioni precedentemente congelati fino a quando non hanno raggiunto la temperatura ambiente.

Non sono necessari altri reagenti o preparati di campioni.

• Procedura di analisi

Nota: durante l'elaborazione dei campioni, sciacquare la pipetta più volte con il campione ed erogare 70 µL nel tubo di pretrattamento.

- 1) Preparare la cartuccia FRENDS Free T4, la provetta di pretrattamento e il campione a temperatura ambiente (18~25°C). Aprire il sacchetto e posizionare la cartuccia FRENDS Free T4 nel vassoio della cartuccia del dispositivo AP. Premere **'NEXT'** per chiudere il vassoio della cartuccia e aprire il vassoio del tubo di pretrattamento.

- 2) Trasferire 70 µl di campione nella provetta di pretrattamento.



Attenzione: una volta aggiunto il campione al tubo di pretrattamento, non invertire il tubo.

- 3) Inserire il tubo di pretrattamento nel foro del tubo nel vassoio per tubi di pretrattamento FREND™ AP. Fare riferimento al manuale utente FREND™ AP per istruzioni operative complete.
- 4) Premere il pulsante **'NEXT'**. Il vassoio di pretrattamento si chiuderà e inizierà la prima fase di incubazione (5 minuti).
- 5) Una volta completata la prima incubazione, 35 µL di campione misto saranno caricati sulla cartuccia e inizierà la seconda fase di incubazione (2 minuti).
- 6) Quando entrambe le fasi di incubazione sono completate, il vassoio della cartuccia si aprirà e la cartuccia sarà pronta per essere inserita nel sistema FREND™.
- 7) Premere il pulsante **'Test'** sulla schermata **'Main'** del sistema FREND™.
- 8) Il sistema passa automaticamente alla schermata ID paziente.
- 9) Digitare l'ID paziente e premere il pulsante **'Enter'** per iniziare il test.
- 10) Inserire la cartuccia nello slot per la cartuccia usando le frecce della cartuccia come guida.



Attenzione: Si prega di controllare la direzione della cartuccia prima dell'inserimento e assicurarsi che l'inserimento sia completo.

- 11) Quando la reazione nella cartuccia è completa, il sistema FREND™ inizierà automaticamente il processo di lettura
- 12) Una volta completate le misurazioni, la cartuccia verrà espulsa automaticamente e verranno visualizzati i risultati.



Attenzione: non scollegare il cavo di alimentazione o spegnere il sistema FREND™ mentre una cartuccia si trova nella camera di lettura. Ciò potrebbe causare un errore di sistema.

- 13) Se il sistema FREND™ è collegato alla stampante opzionale, premere il pulsante **'Stampa'** e i risultati verranno visualizzati sulla carta della stampante.
- 14) Per istruzioni più dettagliate, consultare il Manuale utente del sistema FREND™

10. Procedure di diluizione del campione

I campioni non possono essere diluiti per le determinazioni FT4. I campioni che leggono >6.00 ng/dL dovrebbero essere segnalati come tali.

11. Calcolo dei risultati

Il sistema FREND™ esegue automaticamente tutte le operazioni di manipolazione di campioni e reagenti all'interno della cartuccia una volta che il campione è stato caricato manualmente nell'area di introduzione del campione della cartuccia e la cartuccia è stata inserita nel sistema FREND™. Il tasso di fluorescenza prodotto dalla reazione viene letto a vari intervalli durante il processo di analisi, le letture del bianco vengono sottratte dopodiché il tasso netto viene convertito automaticamente in concentrazione di FT4 in ng/dL in base alle informazioni memorizzate sul Free T4 Code chip. Questo risultato viene quindi visualizzato sullo schermo e può essere inviato alla stampante opzionale. È anche memorizzato nel sistema FREND™.

Schermo visualizzato per vari scenari di concentrazione

Risultato visualizzato	Descrizione
	Concentrazione FT4 Meno di 0,40 ng/dL
	Concentrazione FT4 Non meno di 0,40 ng/dL E non superiore a 6,00 ng/dL
	Concentrazione FT4 Superiore a 6,00 ng/dL

12. Limitazioni della procedura

- 1) In caso di utilizzo per scopi diagnostici, i risultati ottenuti da questo test devono essere utilizzati in combinazione con altri dati (ad esempio, sintomi, risultati di altri test, impressioni cliniche, anamnesi, terapia, ecc.)
- 2) Il sistema FRIEND™ abbinato a una cartuccia FRIEND Free T4 è programmato per riportare 6,00 ng/dL come massima concentrazione di FT4 misurabile senza diluizione. La concentrazione minima misurabile è 0,40 ng/dL, il limite di quantificazione del test.
- 3) I campioni prelevati da pazienti con anticorpi eterofilli, come gli anticorpi anti-topo (HAMA), anti-capra (HAGA) o anti-coniglio (HARA), possono mostrare valori falsamente elevati o bassi o possono generare il messaggio di errore **'Test incompleto'**. I pazienti abitualmente esposti ad animali o prodotti a base di siero animale possono essere soggetti a questi tipi di interferenze eterofille. Se il livello di FT4 non è coerente con l'evidenza clinica, si suggerisce di eseguire ulteriori test di FT4 o altri test della tiroide utilizzando un metodo diverso per confermare i risultati.
- 4) Alcuni farmaci possono interferire con le prestazioni del test. Tutti i risultati devono essere interpretati rispetto al quadro clinico del paziente.
- 5) Sebbene l'emolisi abbia un effetto insignificante sul saggio, i campioni emolizzati possono indicare un maltrattamento di un campione prima del test e i risultati devono essere interpretati con cautela.
- 6) La lipemia ha un effetto insignificante sul saggio tranne nel caso di lipemia grave in cui può verificarsi un'interferenza con il flusso laterale del campione nella cartuccia.
- 7) La concentrazione di FT4 in un dato campione, determinata utilizzando dosaggi di diversi produttori, può variare a causa delle differenze nei metodi di dosaggio, nella calibrazione e nella specificità anticorpale.
- 8) Fare riferimento alle sezioni Raccolta e manipolazione del campione, Avvertenze e precauzioni, Conservazione e stabilità e Note procedurali di questo foglietto illustrativo.
- 9) FRIEND Free T4 non è stato convalidato nelle strutture point-of-care.
- 10) Le prestazioni di questo saggio non sono state stabilite con campioni neonatali o campioni di donne in gravidanza.
- 11) FRIEND Free T4 deve essere utilizzato in laboratori clinici autorizzati con tecnologie addestrate.

13. Valori attesi

Come per ogni test diagnostico clinico, ciascun laboratorio deve determinare un intervallo di riferimento corrispondente alle caratteristiche della popolazione sottoposta a test. Storicamente, è stato dimostrato che non ci sono differenze specifiche di razza o di genere nell'intervallo di riferimento per FT4, quindi un singolo intervallo di riferimento per adulti è ragionevole e giustificato. I campioni di siero di un totale di 196 individui adulti normali e apparentemente sani sono stati analizzati su 3 lotti del test FREN� Free T4 utilizzando un singolo sistema FREN�™. L'intervallo di riferimento è stato determinato secondo la linea guida CLSI C28-A3, risultando essere 0,83-1,60 ng/dL. Come in tutti i test diagnostici in vitro, un risultato di Free T4 generato utilizzando FREN� Free T4 sul sistema FREN�™ deve essere interpretato alla luce di altri risultati clinici e procedure diagnostiche. Eventuali risultati del FT4 non correlati allo stato clinica devono essere ripetuti e altri test devono essere eseguiti per chiarire la situazione.

14. Caratteristiche prestazionali

Precisione

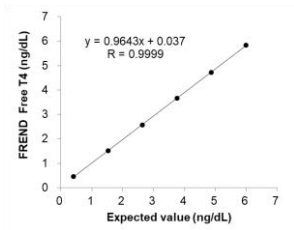
Uno studio di precisione per FREN� Free T4 è stato eseguito come descritto in CLSI EP5-A3. Quattro campioni sono stati analizzati in due repliche, due volte al giorno per un periodo di 20 giorni.

ID campione	Significato Conc. (ng/dL)	All'interno della corsa		Tra-esecuzioni		Tra-giorni		All'interno del laboratorio	
		SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)
1	0,807	0,066	8,2	0,013	1,6	0,015	1,9	0,069	8,6
2	1,812	0,140	7,7	0,033	1,8	0,009	0,5	0,145	8,0
3	2,513	0,116	4,6	0,096	3,8	0,016	0,6	0,151	6,0
4	4,060	0,178	4,4	0,083	2,1	0,065	1,6	0,207	5,1

Linearità

Lo studio di linearità della diluizione, come descritto in CLSI EP6-A, è stato eseguito diluendo un campione di FT4 ad alta concentrazione con siero impoverito di FT4. La linearità è stata dimostrata da 0 a 6 ng/dL.

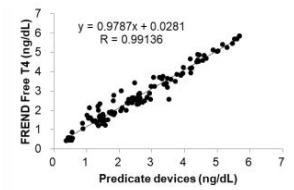
FREND Free T4 - Linearità



L'intervallo di misurazione analitica di FREND Free T4 è compreso tra 0,40 ng/dL a 6,00 ng/dL.

Confronto dei metodi

FREND Free T4 è stato confrontato con il dispositivo predicato utilizzando le linee guida delineate nel documento CLSI EP09-A3. I campioni (n=120) sono stati misurati in duplicato su entrambi i sistemi. L'analisi di regressione lineare ha dimostrato un coefficiente di correlazione (R^2) $\geq 0,98$.



Sensibilità

Il limite di bianco (LoB) e il limite di rilevamento (LoD) sono stati determinati utilizzando le linee guida contenute nel documento CLSI EP17-A. LoB è

stato determinato da 60 misurazioni ripetute utilizzando una soluzione standard negativa. Il LoD è stato determinato facendo riferimento a 12 misurazioni ripetute di cinque campioni di pazienti bassi.

LoB	LoD	LoQ
0.29 ng/dL	0.36 ng/dL	0.36 ng/dL

Interferenza

Lo studio di interferenza è stato eseguito come raccomandato nel protocollo CLSI EP7-A2 utilizzando tre concentrazioni di FT4. Il recupero tra il 90% e il 110% dell'FT4 atteso è stato considerato come mancanza di interferenza. Non è stata trovata alcuna interferenza da parte delle sostanze sottostanti.

Nr	Potenziale d'interferenza	Concentrazione
1	Emoglobina	500 mg/dL
2	Bilirubina	20 mg/dL
3	Trigliceridi	3 g/dL
4	Proteine totali	12 g/dL

Reattività incrociata

Le seguenti sostanze sono state valutate per la potenziale reattività crociata con FRENED Free T4 a due concentrazioni. Il test è stato eseguito secondo il protocollo CLSI EP7-A2. Non è stata riscontrata alcuna reattività crociata significativa.

Nr	Potenziati reagenti incrociati	Concentrazione (ng/dL)
1	Levotiroxina, T4	1,000
2	Diiodotironina, T2	5,000
3	Acido tetraiodotiroacetico	10,000
4	Acido triiodotiroacetico	1,000
5	Acido triiodotiropropionico	5,000
6	Diiodotirosina, DIT	1,000,000
7	L-Triiodotironina, T3	1,000
8	Monoiodotirosina	1,000,000
9	Inverso T3	10,000

15. Riferimento

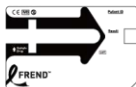
- 1) Pierce JG. The subunits of pituitary thyrotropin—their relationship to other glycoprotein hormones. *Endocrinology* 1971, 89, 1331-1344.
- 2) Sapin R, D'herbomez M. Dosage des hormones thyroïdiennes: thyroxine (T4) et triiodothyronine (T3). In *La thyroïde*, LeClere J, Orgiazzi J, Rousset B, Schlienger Elsevier, ed. 2001, 268-274.
- 3) Pearce C.J. Byfield PGH. Free thyroid hormone assays and thyroid function. *Annual Clinical Biochemistry*. 1986, 23, 230-237.
- 4) Ekins R. Measurement of Free Hormones in Blood - *Endocrine Reviews*, Vol. 11, No. 1, 1990, 5-46.
- 5) Smith BR, Pyle GA, Peterson VB, Hall R. Interaction of thyrotropin with the human thyrotropin receptor. *J. Endocrinol.* 1977, 75, 391-400.
- 6) Sterling K, Lazarus JH. The thyroid and its control. *Annu. Rev. Physiol.* 1977, 39, 349-371.
- 7) Patel YC, Alford FP, Burger HG. The 24-hour plasma thyrotrophin profile. *Clin. Sci.* 1972, 43, 71-77.
- 8) Morley JE. Neuroendocrine control of thyrotropin secretion. *Endocr. Rev.* 1981, 2, 396-436.
- 9) Wehmann RE, Rubenstein HA, Pugeat MM, Nisula BC. Extended Clinical Utility of a Sensitive and Reliable Radioimmunoassay of Thyroid-Stimulating Hormone. *South. Med. J.* 1983, 76, 969-976.
- 10) Burger HG, Patel YC. The Value of Serum Thyrotropin Measurement in the Diagnosis and Management of Hypothyroidism. *Med. J. Aust.* 1972, 2, 293-297.
- 11) Petersen VB, McGregor AM, Belchetz PE, Elkeles RS, Hall R. The Secretion of Thyrotropin with Impaired Biological Activity in Patients with Hypothalamic-Pituitary Disease. *Clin. Endocrinol.* 1978, 8, 397-402.
- 12) Beck-Peccoz P, Amr S, Menezes-Ferreira MM, Faglia G, Weintraub B. Decreased Receptor Binding of Biologically Inactive Thyrotropin in Central Hypothyroidism. *N. Engl. J. Med.* 1985, 312, 1085-1090.
- 13) Hay ID, Bayer MF, Kaplan MM, Klee GG, Larson PR, Spencer CA. American Thyroid Association Assessment of Current Free Thyroid Hormone and Thyrotropin Measurements and Guidelines for Future Clinical Assays. *Clin. Chem.* 1991, 37, 2002-2008.
- 14) Demers LM, Spencer CA. Laboratory Medicine Practice Guidelines: Laboratory Support for the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Disease. *The National Academy of Clinical Biochemistry*, 1996.
- 15) Beastall GH, Beckett GJ, Franklyn J; Frasier WD, Hickey J, John R, Kendall-Taylor P, Nevens B, Vanderpump M. UK Guidelines for the Use of Thyroid Function Tests. *The Association for Clinical Biochemistry*, 2006.

Glossario dei simboli

	Attenzione, avvertenza, Consultare i documenti di accompagnamento
	Numero di catalogo / Numero di riferimento
 www.nanoentek.com/eifu.php	Consultare le istruzioni per l'uso Un indicatore elettronico delle istruzioni per l'uso (eIFU) (indirizzo del sito web) può accompagnare il simbolo quando viene utilizzato per indicare un'istruzione di consultazione di un eIFU.
	Numero di lotto / Numero di partita
	Utilizzare da GG-MM-AAAA o MM-AAAA
	Società
	Marcatura CE
	Dispositivo medico diagnostico <i>in vitro</i>
	Limitazione della temperatura
	Contiene quantità sufficiente per <n> test
	Non riutilizzare
	Non utilizzare se la confezione è danneggiata
	Solo per uso su prescrizione medica ATTENZIONE: la legge federale (USA) limita la vendita di questo dispositivo da parte o su ordine di un medico.
	Società statunitense
	ID paziente
	Risultato
	Goccia del campione

EC REP	Rappresentante autorizzato nella Comunità Europea
UK Representative	Rappresentante autorizzato nel Regno Unito
CH REP	Rappresentante autorizzato in Svizzera
BRH	Rappresentante autorizzato in Brasile

Contenido del kit



Cartuccia



Tubo di pretrattamento



Punta di pipetta



Chip di codice



Foglietto illustrativo

Rivisto in data 07.2024

FREND Free T4

Ensayo cuantitativo de la Tiroxina Libre

REF FRT4AP 020

IVD Sólo para uso diagnóstico *in vitro*

1. Uso previsto

El Sistema de prueba FREND Free T4 es un inmunoensayo rápido e indirecto de fluorescencia competitivo para la determinación cuantitativa de tiroxina libre (FT4) en muestras de suero humano y plasma heparinizado con litio utilizando el sistema FREND™. Las mediciones de FT4 se utilizan en el diagnóstico de trastornos de la tiroides. La prueba FREND Free T4 está diseñada para su uso en laboratorios clínicos. Sólo para uso diagnóstico *in vitro*. Solo para uso profesional.

2. Resumen y explicación de la prueba

La hormona Estimulante de la Tiroides Humana (hTSH) o tirotropina, estimula la secreción de tiroxina (T4) y triyodotironina (T3) por la glándula tiroides.¹

Desde el momento en que se secreta en el torrente sanguíneo, la tiroxina o tetrayodotironina (T4), producida por la glándula tiroides, se une predominantemente (>99%) a las proteínas transportadoras TBG (globulina fijadora de tiroxina), TBPA (prealbúmina fijadora de tiroxina) y albúmina. La fracción que permanece libre (FT4) se considera la parte activa de la hormona.² Los mecanismos que regulan la función tiroidea tienen un efecto directo sobre la concentración de esta fracción libre, lo que explica que sea

relativamente independiente de la concentración de proteínas transportadoras.^{3,4} En los pacientes con hipertiroidismo, la concentración de FT4 aumenta, mientras que en los pacientes con hipotiroidismo suele disminuir. Los pacientes en terapia hormonal sustitutiva con levotiroxina (LT4) pueden presentar una elevación de la FT4, aunque clínicamente sean eutiroides.

Se sabe que la T3 y la T4 tienen diversas funciones en la regulación de la tasa metabólica basal, el crecimiento óseo, el desarrollo neuronal y la maduración sexual.⁵ La producción insuficiente de T3 y/o T4 puede provocar hipotiroidismo, mientras que la producción excesiva de estas hormonas puede provocar hipertiroidismo.⁶ Debido a un mecanismo de retroalimentación negativa, la elevación de T3 y T4 suprime la producción de TSH.⁷ La propia TSH es estimulada por la hormona liberadora de tirotrópina (TRH), un tripéptido producido en el hipotálamo.⁸

El hipotiroidismo primario se produce cuando los niveles de TSH son elevados mientras que los de T3 y/o T4 son insuficientes.^{9,10} El hipotiroidismo secundario o terciario puede producirse debido a una respuesta anormal de TSH a TRH, mientras que el hipotiroidismo central se produce por disfunción hipofisaria.^{11,12} El hipertiroidismo primario se caracteriza por niveles bajos de TSH y niveles altos de T3 y/o T4.⁹ Existen anomalías en estos tipos de clasificación, pero las pruebas de TSH pueden (con la ayuda de otras pruebas de tiroides) ayudar a un médico a determinar la presencia de disfunción tiroidea.¹³⁻¹⁵

3. Principio del ensayo

Se añade una muestra de 70µl al tubo de pretratamiento que contiene anticuerpos contra el oro-t4 y se incuba automáticamente en el sistema AP de FRENDS™, mientras las tiroxinas libres reaccionan con partículas de oro unidas a anticuerpos contra la tiroxina libre.

Después de cinco minutos, el dispositivo AP transfiere 35 µL de muestra al cartucho FRENDS Free T4 y se incuba en el sistema AP automáticamente. A continuación, el cartucho se coloca en el sistema FRENDS™, que está programado para iniciar el análisis una vez que la muestra haya reaccionado con los reactivos. El tiempo de reacción y análisis es amplio, por lo que una menor proporción de fluorescencia se correlaciona con una mayor concentración de FT4.

El sistema FRENDS™ es un lector de fluorescencia de sobremesa que contiene una interfaz de usuario con pantalla táctil. El sistema tiene una ranura que acepta el cartucho de prueba FRENDS Free T4 (que contiene los

reactivos y la muestra), y está programado para analizar la prueba cuando la muestra ha reaccionado completamente con los reactivos del cartucho a bordo. Los resultados de la prueba se muestran en la pantalla y se pueden imprimir en una impresora opcional.

4. Material suministrado

Q'ty (Cantidad)	Contenido	Número de catálogo
20	Cartucho(s) FREND Free T4	FRT4AP 020
20	Tubos de pretratamiento FREND Free T4	
30	Punta(s) de pipeta desechables	
01	Chip de código FREND Free T4	
01	Prospecto del Envase FREND Free T4	

Un cartucho contiene:

T3-BSA
Anticuerpo anti-T3
Partículas fluorescentes

Un tubo de pretratamiento contiene:

Anticuerpo anti-T4
Nanopartículas de oro

5. Materiales necesarios, pero no proporcionados

- El Sistema FREND™
- El AP de FREND™
- Micropipeta, o cualquier pipeta, capaz de suministrar 35 y 70 µL
- Equipos de protección individual y contenedores de residuos biológicos peligrosos

6. Advertencias y Precauciones

 **Precaución:** La ley federal restringe la venta de este dispositivo por un médico o por orden de un médico.

- Los cartuchos FREND Free T4 están destinados exclusivamente para el diagnóstico in vitro.

- Los cartuchos FREND Free T4 solo deben usarse en el sistema FREND™.
- Los cartuchos FREND Free T4 son dispositivos desechables de un solo uso. No los reutilice bajo ninguna circunstancia.
- Deje que los cartuchos alcancen la temperatura ambiente durante 15-30 minutos antes de utilizarlos.
- Los cartuchos no deben congelarse.
- Asegúrese de que la humedad en el laboratorio esté en el rango de 10-80% y que la temperatura ambiente esté en el rango de 64–77°F (18–25°C) cuando se ejecutan las pruebas.
- Evite la contaminación cruzada entre muestras utilizando una punta de pipeta nueva para cada nueva muestra.
- Evite la humedad elevada, la luz solar directa o el calor en la zona utilizada para almacenar los cartuchos.
- Es posible obtener resultados imprecisos si la muestra utilizada está contaminada de algún modo.
- La utilización de muestras que contengan fibrina coagulada podría dar lugar a resultados erróneos.
- La carga excesiva o insuficiente del cartucho con la muestra puede dar lugar a resultados inexactos.
- No utilice los cartuchos después de la fecha de caducidad indicada en la bolsa.
- No utilice el cartucho si la bolsa está dañada o el precinto está roto.
- Realice las pruebas tal y como se especifica en el prospecto y en el manual del usuario.
- Mantenga el cartucho sellado en la bolsa hasta el momento de utilizarlo.
- Utilice el cartucho inmediatamente después de abrir su bolsa.
- Manipular las muestras de acuerdo con la norma OSHA (Administración de Seguridad y Salud en el Trabajo) sobre patógenos transmitidos por la sangre.
- No se utilizan especímenes humanos en la preparación de este producto, sin embargo, dado que se utilizarán especímenes humanos para las muestras y otros productos de control de calidad en el laboratorio pueden derivarse de materiales humanos. Por favor, utilice los procedimientos de seguridad estándar de laboratorio al manipular todos los especímenes y controles. Utilice guantes desechables para manipular los cartuchos y las muestras.
- Lávese bien las manos y con frecuencia después de manipular cartuchos de reactivos o muestras.
- No utilice la bolsa de gel de sílice del cartucho para el consumo humano.

7. Almacenamiento y Estabilidad

Todos los materiales sin abrir son estables hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta si se almacenan a la temperatura especificada. Se ha demostrado la estabilidad del reactivo durante dieciocho meses a partir de la fecha de fabricación.

La fecha de caducidad está claramente indicada en la caja del producto y en los cartuchos

Materiales	Número de catálogo
Almacenamiento a temperatura de refrigerador (2-8 °C)	
Cartuchos FREND Free T4	FRT4AP 020
Tubos de pretratamiento FREND Free T4	Ninguna
Almacenamiento a temperatura ambiente (18-25 °C)	
Puntas de pipeta	Ninguna

8. Recolección y manejo de muestras

Para el ensayo se requiere suero o plasma heparinizado con litio. No es necesaria ninguna preparación especial del paciente. Colectar la muestra de sangre venosa apropiada asépticamente. Para el suero, deje que la muestra coagule durante 30 minutos a temperatura ambiente. Para la heparina de litio, centrifugue después de la recolección. Centrifugar la muestra durante 10 minutos a 3.000 rpm dentro de las 2 horas de recogida e inmediatamente separar el suero o plasma de las células empaquetadas.

Las muestras separadas pueden almacenarse a 2-8 °C hasta 1 semana antes del análisis. Si el análisis está programado para realizarse a más de 1 semana después de la recolección, la muestra debe almacenarse congelada a -20 °C o menos para uso futuro.

Deben evitarse los ciclos repetidos de congelación y descongelación. Las muestras de suero turbio o que contengan partículas, como coágulos o filamentos de fibrina, deben centrifugarse antes de ser analizadas. Antes del ensayo, llevar lentamente las muestras congeladas a temperatura ambiente y mezclar suavemente pero a fondo antes del ensayo.

La muestra requerida para la etapa de incubación es de 70 µL. La muestra requerida para realizar la prueba en el cartucho FREND Free T4 es de 35µL.

Para obtener resultados óptimos, evite muestras muy hemolíticas, lipémicas o turbias. Las muestras deben estar libres de fibrina agregada, glóbulos rojos u otras partículas. Al pipetear en la entrada de muestra del cartucho FREND Free T4, asegúrese de evitar la formación de burbujas en la muestra. Las burbujas pueden restringir el flujo y dar lugar a un resultado incompleto o erróneo de la prueba.

9. Procedimiento

Calibración

No es necesario que el usuario final realice la calibración. Todas las estadísticas e información de calibración se han almacenado electrónicamente en el chip de código FREND Free T4 incluido en cada caja de cartuchos FREND Free T4. El chip de código FREND Free T4 es específico para cada lote fabricado de cartuchos FREND Free T4.

Siempre ejecute muestras externas de control de calidad para verificar que los resultados de FT4 obtenidos en el sistema FREND™ cumplan con los criterios de aceptabilidad del laboratorio para cada lote de cartuchos FREND Free T4.

Instalación del Chip de código

Consulte el manual del usuario del sistema FREND™ para obtener instrucciones más detalladas relativas a la instalación del Chip de código. Aquí encontrará instrucciones abreviadas:

- 1) Inserte el cable eléctrico del sistema FREND™ en una toma de corriente adecuada.
- 2) Inserte el chip de código en la ranura para el Chip de código, situada en la parte posterior del sistema FREND™, siguiendo las flechas.
- 3) Presione el botón **"Configuración"** en la pantalla **"Principal"**.
- 4) Presione el botón **"Chip de código"** en la pantalla de **"Configuración"**.
- 5) La información incrustada en el chip de código FREND Free T4 se guarda automáticamente en el sistema FREND™.
- 6) Una vez finalizada la instalación del Chip de código, presione el botón **"Aceptar"** para pasar a la pantalla de "Configuración".
- 7) Presione el botón **"Ítem (Artículo)"** en la pantalla **"Configuración"**.
- 8) Verifique el número de lote del cartucho FREND T4 libre y la fecha de instalación del chip de código.
- 9) Presione el botón **"Inicio"** para ir a la pantalla **"Principal"** y comenzar a ejecutar el control de calidad externo y las muestras de pacientes.

Control de calidad

• Cartuchos de control de calidad del sistema FREND™

El cartucho de control de calidad de FREND contiene múltiples controles para verificar la parte óptica del sistema. Al probar el cartucho QC, se confirman parte de los componentes analíticos del sistema de (1) potencia láser, (2) alineación e (3) integridad mecánica.

Para cada día de pruebas de pacientes, realice pruebas de cartuchos de QC. Consulte la sección de procedimientos de control de calidad en el Manual del usuario del sistema FREND™. En resumen, realice pruebas de control de calidad de los cartuchos para las siguientes condiciones:

- 1) Tras la configuración inicial del sistema
- 2) Cada día de prueba del paciente
- 3) Cuando el sistema ha sido transportado o trasladado
- 4) Siempre que haya incertidumbre sobre el rendimiento del sistema
- 5) Siempre que lo exijan los requisitos de control de calidad de su laboratorio

• Controles internos de procedimiento

El cartucho de prueba FREND Free T4 contiene funciones de control integradas. La señal de fluorescencia en la zona de referencia de cada cartucho muestra: (1) que se ha añadido suficiente volumen, (2) que se ha obtenido un flujo adecuado y (3) que el anticuerpo es reactivo. Si esta señal de zona de referencia falta o es inferior al umbral, el sistema FREND™ lo considera como una prueba incorrecta o fallida, no produciendo un resultado de prueba sino un mensaje de error. Además, con cada funcionamiento del cartucho, el sistema supervisa, en parte, (1) el flujo de la muestra, (2) la velocidad del flujo de la muestra, (3) la vida útil de los componentes del cartucho, (4) el funcionamiento del escáner interno de código de barras, y (5) el funcionamiento de los componentes mecánicos del escáner.

• Pruebas externas de control de calidad

Existen controles comerciales de diversos fabricantes que contienen FT4 como analito medido. Se recomienda realizar un mínimo de dos (2) niveles de controles al menos una vez al mes o una vez por cada lote nuevo, lo que ocurra antes. No obstante, los controles deben realizarse con una frecuencia mínima, en función del número de pruebas que se realicen en el laboratorio. Cada laboratorio debe establecer sus propios criterios basándose en los siguientes parámetros:

- 1) Cada nuevo lote
- 2) Cada nuevo envío (aunque sea del mismo lote recibido anteriormente)

- 3) Cada nuevo operador (una persona que no haya realizado las pruebas durante al menos dos semanas)
- 4) Mensualmente, como comprobación continua de las condiciones de almacenamiento
- 5) Siempre que se detecten problemas (de almacenamiento, del operador u otros)
- 6) U otras veces según lo requieran los procedimientos estándar de control de calidad de su laboratorio

La política de cada laboratorio dictará exactamente qué materiales de control y números de lote deben analizarse, la frecuencia con la que deben analizarse los controles, los criterios de aceptación de los resultados y las medidas correctoras que deben adoptarse si los resultados no se ajustan a los criterios del laboratorio. Si alguno de los valores de la muestra de control de calidad externo está fuera del rango aceptable, será necesario investigar el problema antes de informar de los resultados del paciente para asegurarse de que no se trata de un mal funcionamiento del instrumento o del software. No analice muestras de pacientes en el sistema FREND™ utilizando FREND Free T4 si los resultados del control de calidad no dan los valores esperados. Consulte las políticas de su laboratorio sobre cómo determinar la aceptabilidad de los resultados de los materiales de control externo. Cada laboratorio debe seguir los procedimientos estandarizados aceptables para los organismos reguladores ante los que el laboratorio es responsable.

Tratamiento de las muestras

• Preparación

Retire del frigorífico suficientes cartuchos FREND Free T4 y tubos de pretratamiento para analizar el número de muestras de pacientes y los materiales externos de control de calidad necesarios. Deje que los cartuchos alcancen la temperatura ambiente entre 15 y 30 minutos antes de iniciar la secuencia de pruebas.

Si se utilizan muestras refrigeradas de pacientes, sáquelas del frigorífico y deje que alcancen la temperatura ambiente antes de realizar la prueba. Si se van a utilizar muestras congeladas, asegúrese de que se sacan del congelador, se descongelan de forma natural y se mezclan suave pero minuciosamente antes de la prueba. Las pruebas no deben comenzar con estas muestras previamente congeladas hasta que hayan alcanzado la temperatura ambiente.

No son necesarios otros reactivos ni preparaciones de muestras.

• Procedimiento de ensayo

Nota: Al procesar muestras, enjuague la pipeta varias veces con la muestra y dispense 70 µL en el tubo de pretratamiento.

- 1) Prepare el cartucho FREND Free T4, el tubo de pretratamiento y la muestra a temperatura ambiente (18–25°C). Abra la bolsa y coloque el cartucho FREND Free T4 en la bandeja de cartuchos del dispositivo AP. Presione **"SIGUIENTE"** para cerrar la bandeja de cartuchos y abrir la bandeja de tubos de pretratamiento.
- 2) Transferir 70 µL de muestra al tubo de pretratamiento.



Precaución: Una vez añadida la muestra al tubo de pretratamiento, no invierta el tubo.

- 3) Inserte el tubo de pretratamiento en el orificio del tubo en la bandeja del tubo de pretratamiento AP de FREND™. Consulte el manual del usuario AP de FREND™ para obtener instrucciones de funcionamiento completas.
- 4) Presione el botón **"SIGUIENTE"**. La bandeja de pretratamiento se cerrará y comenzará la primera etapa de incubación (5 minutos).
- 5) Una vez completada la primera incubación, se cargarán 35 µl de muestra mezclada en el cartucho y comenzará la segunda etapa de incubación (2 minutos).
- 6) Una vez completadas ambas etapas de incubación, la bandeja del cartucho se abrirá y el cartucho estará listo para ser insertado en el sistema FREND™.
- 7) Presione el botón **"Test" (Prueba)** en la pantalla **"Principal"** del sistema FREND™.
- 8) El sistema pasa automáticamente a la pantalla de ID del paciente.
- 9) Escriba el ID del paciente y presione el botón **"Introducir"** para iniciar la prueba.
- 10) Inserte el cartucho en la ranura utilizando las flechas del cartucho como guía.



Precaución: Compruebe la dirección del cartucho antes de insertarlo y asegúrese de que la inserción fue completa.

- 11) Cuando se complete la reacción en el cartucho, el sistema FREND™ iniciará automáticamente el proceso de lectura.
- 12) Una vez finalizadas las mediciones, el cartucho se expulsará automáticamente y se mostrarán los resultados.



Precaución: No desconecte la fuente de energía del sistema FREND™ mientras haya un cartucho en la cámara de lectura. Esto puede causar un error en el sistema.

- 13) Si el sistema FRENTM está conectado a la impresora opcional, presione el botón "Imprimir" y los resultados se imprimirán en el papel de la impresora.
- 14) Para obtener instrucciones más detalladas, consulte el Manual del usuario del sistema FRENTM.

10. Notas de procedimiento

Las muestras no pueden diluirse para determinaciones de FT4. Las muestras con un valor >6,00 ng/dL deben reportarse como tales.

11. Cálculo de los resultados

El sistema FRENTM realiza todas las operaciones de manipulación de muestras y reactivos automáticamente dentro del cartucho una vez que la muestra se ha cargado manualmente en la entrada de muestra del cartucho y éste se ha colocado en el sistema FRENTM. La tasa de fluorescencia producida por la reacción se lee en varios intervalos durante el proceso de análisis, las lecturas en blanco se restan después de lo cual la tasa neta se convierte automáticamente en concentración de FT4 en ng/dL basada en la información almacenada en el chip de código T4 libre. El resultado se muestra en la pantalla y en la impresora opcional. También se almacena en la memoria del sistema FRENTM.

Pantalla mostrada para varios escenarios de concentración:

Resultado visualizado	Descripción
	Concentración de FT4 Menos de 0,40 ng/dL
	Concentración de FT4 No menos de 0,40 ng/dL Y no superior a 6,00 ng/dL
	Concentración de FT4 Más de 6,00 ng/dL

12. Limitaciones del procedimiento

- 1) Cuando se utilicen con fines diagnósticos, los resultados obtenidos con este ensayo deberán utilizarse junto con otros datos (por ejemplo, síntomas, resultados de otras pruebas, impresiones clínicas, historial médico, terapia, etc.).
- 2) El sistema FREND™ emparejado con un cartucho FREND Free T4, está programado para reportar 6,00 ng/dL como la concentración más alta de FT4 medible sin dilución. La concentración mínima medible es de 0,40 ng/dL – el límite de cuantificación del ensayo.
- 3) Las muestras de pacientes con anticuerpos heterófilos, tales como anticuerpos anti-ratón (HAMA), anti-cabra (HAGA) o anti-conejo (HARA), pueden mostrar valores falsamente elevados o reducidos o pueden dar como resultado el mensaje de error **"Prueba incompleta"**. Los pacientes expuestos habitualmente a animales o productos de suero animal o con artritis reumatoide, pueden ser propensos a este tipo de interferencias. Si el nivel de FT4 es inconsistente con las pruebas clínicas, se sugiere realizar pruebas adicionales de FT4 u otras pruebas en la tiroides para confirmar los resultados.
- 4) Ciertos medicamentos pueden interferir con el rendimiento del ensayo. Todos los resultados deben interpretarse con respecto al cuadro clínico del paciente.
- 5) Aunque la hemólisis tiene un efecto insignificante en el ensayo, las muestras hemolizadas pueden indicar un tratamiento incorrecto de una muestra antes del ensayo, y los resultados deben interpretarse con precaución.
- 6) La lipemia tiene un efecto insignificante en el ensayo, excepto en el caso de lipemia macroscópica, en el que pueden producirse interferencias con el flujo lateral de la muestra en el cartucho.
- 7) La concentración de FT4 en una muestra determinada mediante ensayos de diferentes fabricantes puede variar debido a diferencias en los métodos de ensayo, la calibración y la especificidad de los anticuerpos.
- 8) Consulte las secciones Recolección y Manipulación de Muestras, Advertencias y Precauciones, Almacenamiento y Estabilidad, y Notas de Procedimiento en esta hoja adjunta.
- 9) FREND Free T4 no se ha validado en centros de atención.
- 10) No se ha establecido el desempeño de este ensayo con muestras neonatales o de mujeres embarazadas.
- 11) FREND Free T4 debe usarse en laboratorios clínicos autorizados con tecnólogos capacitados.

13. Valores esperados

Como en toda prueba de diagnóstico clínico, cada laboratorio debe determinar un intervalo de referencia que corresponda a las características de la población sometida a la prueba. Históricamente, se ha demostrado que no existen diferencias raciales ni de sexo en el intervalo de referencia para la FT4, por lo que crear un único intervalo de referencia para adultos es razonable y está justificado. Se analizaron muestras de suero de un total de 196 individuos adultos normales, aparentemente sanos, en 3 lotes del ensayo de FRENDS Free T4 usando un único Sistema FRENDS™. El intervalo de referencia se determinó de acuerdo con las directrices C28-A3 del CLSI y se determinó que es de 0,83-1,60 ng/dL. Como en todas las pruebas de diagnóstico in vitro, un resultado de T4 Libre generado usando FRENDS Free T4 en el Sistema FRENDS™ debe interpretarse teniendo en cuenta otros hallazgos clínicos y procedimientos de diagnóstico. Cualquier resultado de FT4 que no se correlacione con la condición clínica debe repetirse y deben realizarse otras pruebas para aclarar la situación

14. Características del desempeño

Precisión

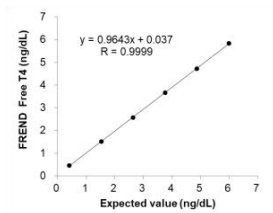
Se realizó un estudio de precisión FRENDS Free T4 como se indica en el EP5-A3 del CLSI. Se analizaron cuatro muestras en dos réplicas, dos veces al día durante un período de 20 días.

ID de muestra	Media Conc. (ng/dL)	Intraserial		Interserial		Interdiaria		Intralaboratorio	
		SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)
1	0,807	0,066	8,2	0,013	1,6	0,015	1,9	0,069	8,6
2	1,812	0,140	7,7	0,033	1,8	0,009	0,5	0,145	8,0
3	2,513	0,116	4,6	0,096	3,8	0,016	0,6	0,151	6,0
4	4,060	0,178	4,4	0,083	2,1	0,065	1,6	0,207	5,1

Linealidad

El estudio de linealidad de la dilución, tal como se describe en el EP6-A del CLSI, se realizó diluyendo una muestra de FT4 de alta concentración con suero empobrecido en FT4. La linealidad se demostró de 0 a 6 ng/dL.

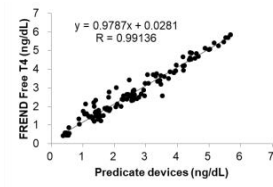
FREND Free T4 - linealidad



El rango de medición analítica de FREND Free T4 es de 0,40 ng/dL a 6,00 ng/dL.

Comparación de métodos

FREND Free T4 se comparó con el dispositivo de referencia utilizando las directrices descritas en el documento EP09-A3 del CLSI. Las muestras (n=120) se midieron por duplicado en ambos sistemas. El análisis de regresión lineal demostró un coeficiente de correlación (R^2) de $\geq 0,98$.



Sensibilidad

El límite de blanco (LoB) y el límite de detección (LoD) se determinaron utilizando las directrices que figuran en el documento EP17-A del CLSI. El LoB se determinó a partir de 60 mediciones repetidas utilizando una solución estándar negativa. La densidad de carga se determinó a partir de 12

mediciones repetidas de cinco muestras de pacientes de bajo nivel.

LoB	LoD	LoQ
0.29 ng/dL	0.36 ng/dL	0.36 ng/dL

Interferencia

El estudio de interferencias se realizó según lo recomendado en el protocolo EP7-A2 del CLSI utilizando tres concentraciones de FT4. La recuperación entre el 90% al 110% de la FT4 esperada se consideró como falta de interferencia. No se detectó ninguna interferencia por parte de las sustancias indicadas a continuación.

Núm.	Interferencia potencial	Concentración
1	Hemoglobina	500 mg/dL
2	Bilirrubina	20 mg/dL
3	Triglicéridos	3 g/dL
4	Proteína total	12 g/dL

Reactividad cruzada

Las siguientes sustancias se evaluaron para determinar la reactividad cruzada potencial con el FREN Free T4 en dos concentraciones. Las pruebas se realizaron de acuerdo con el protocolo EP7-A2 del CLSI. No se encontró reactividad cruzada significativa.

Núm.	Reactivos cruzados potenciales	Concentración(ng/dL)
1	Levotiroxina, T4	1.000
2	Diyodotironina, T2	5.000
3	Ácido Tetrayodotiroacético	10.000
4	Ácido Triyodotiroacético	1.000
5	Ácido Triyodotiropropiónico	5.000
6	Diyodotirosina, DIT	1.000.000
7	L-Triyodotironina, T3	1.000
8	Monoyodotirosina	1.000.000
9	T3 inversa	10.000

15. Referencias

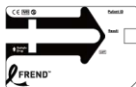
- 1) Pierce JG. The subunits of pituitary thyrotropin—their relationship to other glycoprotein hormones. *Endocrinology* 1971, 89, 1331-1344.
- 2) Sapin R, D'herbomez M. Dosage des hormones thyroïdiennes: thyroxine (T4) et triiodothyronine (T3). In La thyroïde, LeClere J, Orgiazzi J, Rousset B, Schlienger Elsevier, ed. 2001, 268-274.
- 3) Pearce C.J. Byfield PGH. Free thyroid hormone assays and thyroid function. *Annual Clinical Biochemistry*. 1986, 23, 230-237.
- 4) Ekins R. Measurement of Free Hormones in Blood - *Endocrine Reviews*, Vol. 11, No. 1, 1990, 5-46.
- 5) Smith BR, Pyle GA, Peterson VB, Hall R. Interaction of thyrotropin with the human thyrotropin receptor. *J. Endocrinol.* 1977, 75, 391-400.
- 6) Sterling K, Lazarus JH. The thyroid and its control. *Annu. Rev. Physiol.* 1977, 39, 349-371.
- 7) Patel YC, Alford FP, Burger HG. The 24-hour plasma thyrotrophin profile. *Clin. Sci.* 1972, 43, 71-77.
- 8) Morley JE. Neuroendocrine control of thyrotropin secretion. *Endocr. Rev.* 1981, 2, 396-436.
- 9) Wehmann RE, Rubenstein HA, Pugeat MM, Nisula BC. Extended Clinical Utility of a Sensitive and Reliable Radioimmunoassay of Thyroid-Stimulating Hormone. *South. Med. J.* 1983, 76, 969-976.
- 10) Burger HG, Patel YC. The Value of Serum Thyrotropin Measurement in the Diagnosis and Management of Hypothyroidism. *Med. J. Aust.* 1972, 2, 293-297.
- 11) Petersen VB, McGregor AM, Belchetz PE, Elkeles RS, Hall R. The Secretion of Thyrotropin with Impaired Biological Activity in Patients with Hypothalamic-Pituitary Disease. *Clin. Endocrinol.* 1978, 8, 397-402.
- 12) Beck-Peccoz P, Amr S, Menezes-Ferreira MM, Faglia G, Weintraub B. Decreased Receptor Binding of Biologically Inactive Thyrotropin in Central Hypothyroidism. *N. Engl. J. Med.* 1985, 312, 1085-1090.
- 13) Hay ID, Bayer MF, Kaplan MM, Klee GG, Larson PR, Spencer CA. American Thyroid Association Assessment of Current Free Thyroid Hormone and Thyrotropin Measurements and Guidelines for Future Clinical Assays. *Clin. Chem.* 1991, 37, 2002-2008.
- 14) Demers LM, Spencer CA. Laboratory Medicine Practice Guidelines: Laboratory Support for the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Disease. *The National Academy of Clinical Biochemistry*, 1996.
- 15) Beastall GH, Beckett GJ, Franklyn J; Frasier WD, Hickey J, John R, Kendall-Taylor P, Nevens B, Vanderpump M. UK Guidelines for the Use of Thyroid Function Tests. *The Association for Clinical Biochemistry*, 2006.

Glosario de Símbolos

	Precaución, advertencia, Consulte los documentos adjuntos
	Número de catálogo/Número de referencia
 www.nanoentek.com/eifu.php	Consulte las instrucciones de uso Un indicador de instrucciones electrónicas de uso (eIFU) (dirección de sitio web) podrá acompañar al símbolo cuando se utilice para indicar una instrucción de consulta de un eIFU.
	Número de Lote
	Usar para la fecha AAAA-MM-DD o AAAA-MM
	Fabricante
	Marcado de la CE (Comunidad Europea)
	Dispositivos médicos para diagnósticos <i>in vitro</i>
	Limitación de temperatura
	Contiene suficiente para <n> pruebas
	No reutilizar
	No utilizar si el paquete está dañado
	Solo con receta médica PRECAUCIÓN: La legislación federal (EE.UU.) restringe la venta de este dispositivo a médicos, o por prescripción facultativa.
	Corporación Estadounidense
	Identificación del Paciente (ID)
	Resultado
 Sample Drop	Gota de Muestra

EC REP	Representante autorizado en la Comunidad Europea
UK Representative	Representante autorizado en el Reino Unido
CH REP	Representante autorizado en Suiza
BRH	Representante autorizado en Brasil

Contenido del kit



Cartucho



Tubo de pretratamiento



Punta de pipeta



Chip de código



Prospecto

Revisado el 2024.07



NESPI-FRT4AP-001ML(V.0.2)



FREND Free T4

Dosage quantitatif de la Thyroxine Libre

REF

FRT4AP 020

IVDPour usage diagnostic *in vitro* uniquement

1. Utilisation prévue

Le système de test FREND Free T4 est un immunoessai à fluorescence compétitif indirect rapide pour la détermination quantitative de la thyroxine libre (FT4) dans le sérum humain et les échantillons de plasma traités à l'héparine lithiumée, en utilisant le système FREND™. Les mesures de FT4 sont utilisées dans le diagnostic des affections thyroïdiennes. Le test FREND Free T4 est prévu pour une utilisation dans les laboratoires cliniques. Pour usage diagnostic *in vitro* uniquement. Pour un usage professionnel uniquement.

2. Résumé et explication du test

L'hormone thyroïdienne humaine (hTSH) ou thyrotropine stimule la sécrétion de thyroxine (T4) et de triiodothyronine (T3) par la glande thyroïde.¹

Au moment où elle est sécrétée dans le sang, la thyroxine ou tétraiodothyronine (T4), produite par la glande thyroïde, est majoritairement (>99%) liée aux protéines porteuses TBG (Thyroxine Binding Globulin), TBPA (Thyroxine Binding Pre Albumin) et albumine. La fraction qui reste libre (FT4) est considérée comme la partie active de l'hormone.² Les mécanismes régulant la fonction thyroïdienne ont un effet direct sur la concentration de cette fraction libre, ce qui explique pourquoi elle est relativement indépendante de la

concentration des protéines porteuses.^{3,4} Chez les patients atteints d'hyperthyroïdie, la concentration de FT4 augmente, tandis que chez les patients atteints d'hypothyroïdie, elle diminue généralement. Les patients sous traitement de substitution par l'hormone lévothyroxine (LT4) peuvent présenter une élévation de FT4, bien qu'ils soient cliniquement euthyroïdiens.

T3 et T4 sont connus pour avoir des fonctions diverses dans la régulation du métabolisme basal, la croissance osseuse, le développement neuronal et la maturation sexuelle.⁵ Une sous-production de T3 et/ou T4 peut entraîner une hypothyroïdie, tandis qu'une surproduction de ces hormones peut entraîner une hyperthyroïdie.⁶ En raison d'un mécanisme de rétroaction négative, une élévation de T3 et T4 supprime la production de TSH.⁷ La TSH elle-même est stimulée par l'hormone libérant la thyrotropine (TRH), un tripeptide produit dans l'hypothalamus.⁸

L'hypothyroïdie primaire se produit lorsque les niveaux de TSH sont élevés tandis que T3 et/ou T4 sont sous-produits.^{9,10} L'hypothyroïdie secondaire ou tertiaire peut survenir en raison d'une réponse anormale de la TSH à la TRH, tandis que l'hypothyroïdie centrale survient en cas de dysfonctionnement hypophysaire.^{11,12} L'hyperthyroïdie primaire se caractérise par des niveaux faibles de TSH et des niveaux élevés de T3 et/ou T4.⁹ Des anomalies de ces types de classification existent, mais le test de TSH peut (avec l'aide d'autres tests thyroïdiens) aider un clinicien à déterminer la présence d'une dysfonction thyroïdienne.¹³⁻¹⁵

3. Principe de l'essai

Un échantillon de 70µl est ajouté à un tube de prétraitement contenant des anticorps or-t4 et incubé automatiquement dans le système FREND™ AP, pendant que les thyroxines libres réagissent avec les particules d'or liées aux anticorps contre la thyroxine libre.

Après cinq minutes, l'appareil AP transfère 35 µL de l'échantillon dans la cartouche FREND Free T4 et l'incube automatiquement dans le système AP. La cartouche est ensuite placée dans le système FREND™, qui est programmé pour commencer l'analyse une fois que l'échantillon a réagi avec les réactifs. Le temps de réaction et d'analyse est ample, donc un ratio plus faible de fluorescence correspond à une concentration plus élevée de FT4.

Le système FREND™ est un lecteur de fluorescence de paillasse contenant une interface utilisateur à écran tactile. Le système dispose d'une fente qui accepte la cartouche de test FREND Free T4 (qui contient les réactifs et l'échantillon), et est programmé pour analyser le test lorsque l'échantillon a entièrement réagi avec les réactifs de la cartouche embarquée. Les résultats

du test sont affichés à l'écran et peuvent être imprimés sur une imprimante en option.

4. Matériel fourni

Qté	Contenu	Numéro de catalogue
20	Cartouches FREND Free T4	FRT4AP 020
20	Tubes de prétraitement FREND Free T4	
30	Pointes de pipette jetables	
01	Puce d'étalonnage FREND Free T4	
01	Notice d'emballage FREND Free T4	

Une cartouche contient :

T3-BSA
Anticorps anti-T3
Particule fluorescente

Un tube de prétraitement contient :

Anticorps anti-T4
Nanoparticule d'or

5. Matériel requis mais non fourni

- Système FREND™
- Système FREND™ AP
- Micro-pipette ou toute pipette, capable de délivrer 35 et 70 µL
- Équipement de protection individuelle et conteneurs d'élimination des déchets biologiques

6. Avertissement et précautions

 **ATTENTION** : La loi fédérale restreint la vente de ce dispositif par un médecin ou sur ordonnance d'un médecin.

- Les cartouches FREND Free T4 sont destinées à un usage de diagnostic in vitro uniquement.
- Les cartouches FREND™ Free T4 ne doivent être utilisées que sur le système FREND™.

- Les cartouches FREND Free T4 sont des dispositifs jetables à usage unique. Ne les réutilisez en aucun cas.
- Laissez les cartouches scellées atteindre la température ambiante pendant 15 à 30 minutes avant de les utiliser.
- Les cartouches et les tubes de prétraitement ne doivent pas être congelés.
- Assurez-vous que l'humidité dans le laboratoire est dans la plage de 10 à 80 % et que la température ambiante est dans la plage de 64 et 77°F (18 et 25°C) lorsque les tests sont effectués.
- Évitez la contamination croisée entre les échantillons en utilisant une nouvelle pointe de pipette pour chaque nouvel échantillon.
- Évitez une forte humidité, la lumière directe du soleil ou la chaleur dans la zone utilisée pour le stockage des cartouches.
- Des résultats inexacts sont possibles si l'échantillon utilisé est contaminé de quelque manière que ce soit.
- L'utilisation de spécimens contenant de la fibrine coagulée pourrait entraîner des résultats erronés.
- Un chargement excessif ou insuffisant de la cartouche avec l'échantillon peut entraîner des résultats inexacts.
- N'utilisez pas les cartouches au-delà de la date d'expiration indiquée sur le sachet.
- Ne pas utiliser la cartouche et le prétraitement si le sachet est endommagé ou si le scellé est brisé.
- Effectuez les tests comme indiqué dans la notice d'emballage et le manuel d'utilisation.
- Gardez la cartouche et le tube de prétraitement scellés dans le sachet jusqu'à ce qu'ils soient prêts à être utilisés.
- Utilisez la cartouche immédiatement après avoir ouvert le sachet.
- Manipulez les spécimens conformément à la norme OSHA sur les agents pathogènes transmis par le sang.
- Les spécimens humains ne sont pas utilisés dans la préparation de ce produit. Cependant, étant donné que des spécimens humains seront utilisés pour les échantillons et que d'autres produits de contrôle de qualité dans le laboratoire peuvent être dérivés de matériaux humains, veuillez utiliser les procédures de sécurité standard de laboratoire lors de la manipulation de tous les spécimens et contrôles. Portez des gants jetables pour manipuler les cartouches et les échantillons.
- Se laver les mains soigneusement et souvent après avoir manipulé des cartouches de réactifs ou des échantillons.
- Ne pas ingérer le paquet de gel de silice qui se trouve dans le sachet de la cartouche.

7. Stockage et stabilité

Tous les produits non ouverts sont stables jusqu'à la date d'expiration figurant sur l'étiquette lorsqu'ils sont stockés à la température spécifiée. La stabilité du réactif a été démontrée pendant dix-huit mois à compter de la date de fabrication.

La date d'expiration est clairement indiquée sur la boîte du produit et sur les cartouches

Matériaux	Numéro de catalogue
Stockage à température de réfrigérateur (2 à 8 °C)	
Cartouches FREND Free T4	FRT4AP 020
Tubes de prétraitement FREND Free T4	Aucun
Stockage à température ambiante (18 à 25 °C)	
Pointes de pipette	Aucun

8. Collecte et manipulation des spécimens

Du sérum ou du plasma à l'héparine de lithium est nécessaire pour l'analyse. Aucune préparation spéciale du patient n'est nécessaire. Prélevez l'échantillon de sang veineux approprié de manière aseptique. Pour le sérum, laissez l'échantillon coaguler pendant 30 minutes à température ambiante. Pour l'héparine de lithium, centrifugez après la collecte. Centrifugez l'échantillon pendant 10 minutes à 3 000 tr/min dans les 2 heures suivant la collecte et séparez immédiatement le sérum ou le plasma des cellules emballées.

Les échantillons séparés peuvent être conservés à 2 – 8 °C pendant jusqu'à 1 semaine avant l'analyse. Si l'analyse doit être effectuée plus d'une semaine après la collecte, l'échantillon doit être conservé congelé à -20 °C ou moins pour une utilisation future.

Les cycles répétés de gel-dégel doivent être évités. Les échantillons de sérum turbides ou contenant des particules telles que des caillots de fibrine ou des brins visibles doivent être centrifugés avant d'être testés. Avant de procéder à l'analyse, amener lentement les échantillons congelés à la température ambiante et les mélanger doucement mais soigneusement avant le test.

L'échantillon requis pour l'étape d'incubation est de 70 µL. L'échantillon requis pour effectuer le test sur la cartouche FREND Free T4 est de 35 µL.

Pour des résultats optimaux, évitez les échantillons grossièrement hémolysés, lipémiques ou troubles. Les échantillons doivent être exempts de fibrine agrégée, de globules rouges ou d'autres particules. Lors du pipetage dans l'orifice d'échantillonnage de la cartouche FREND Free T4, assurez-vous d'éviter les bulles dans l'échantillon. Les bulles peuvent restreindre le flux et entraîner un résultat de test incomplet ou erroné.

9. Procédure

Étalonnage

Il n'est pas nécessaire que l'étalonnage soit effectué par l'utilisateur final. Toutes les statistiques et informations relatives à l'étalonnage ont été enregistrées électroniquement sur la puce d'étalonnage FREND Free T4 incluse dans chaque boîte de cartouche FREND Free T4. La puce d'étalonnage FREND Free T4 est spécifique à chaque lot fabriqué de cartouches FREND Free T4.

Exécutez toujours des échantillons de contrôle de qualité externes pour vérifier que les résultats de FT4 obtenus sur le système FREND™ répondent aux critères de laboratoire pour l'acceptabilité pour chaque lot de cartouches FREND Free T4.

Installation de la puce d'étalonnage

Veillez-vous référer au manuel d'utilisation du système FREND™ pour des instructions plus détaillées relatives à l'installation de la puce d'étalonnage. Des instructions abrégées sont données ici :

- 1) Insérez le cordon électrique du système FREND™ dans une prise de courant appropriée.
- 2) Insérez la puce d'étalonnage dans la fente prévue à cet effet à l'arrière du système FREND™ en suivant les flèches.
- 3) Appuyez sur le bouton **"Setup"** sur l'écran **"Main"**.
- 4) Appuyez sur le bouton **"Code chip"** sur l'écran **"Setup"**.
- 5) Les informations intégrées à la puce d'étalonnage FREND Free T4 sont automatiquement enregistrées sur le système FREND™.
- 6) Une fois l'installation de la puce d'étalonnage terminée, appuyez sur le bouton **"OK"** pour accéder à l'écran 'Setup'.
- 7) Appuyez sur le bouton **"Item"** dans l'écran **"Setup"**.
- 8) Vérifiez le numéro de lot de la cartouche FREND Free T4 et la date d'installation de la puce d'étalonnage.

- 9) Appuyez sur le bouton **"Home"** pour accéder à l'écran **"Main"** et commencer à analyser le contrôle de qualité externe et les échantillons de patients.

Contrôle de qualité

• Cartouches CQ du système FREND™

La cartouche CQ FREND™ contient plusieurs contrôles pour vérifier la partie optique du système. En testant la cartouche CQ, certaines composantes analytiques du système sont confirmées : (1) la puissance du laser, (2) l'alignement, et (3) l'intégrité mécanique.

Pour chaque jour de tests sur les patients, réalisez des tests avec la cartouche CQ. Consultez la section sur les procédures de contrôle de qualité dans le Manuel d'Utilisateur du système FREND™. En bref, effectuez des tests de cartouche CQ dans les conditions suivantes :

- 1) Lors de la configuration initiale du système
- 2) Chaque jour de tests sur les patients
- 3) Lorsque le système a été transporté ou déplacé
- 4) Chaque fois qu'il y a une incertitude sur la performance du système
- 5) Chaque fois que cela est requis par les exigences de contrôle de qualité de votre laboratoire

• Contrôles procéduraux internes

La cartouche de test FREND Free T4 contient des fonctionnalités de contrôle intégrées. Le signal de fluorescence dans la zone de référence de chaque cartouche indique : (1) qu'un volume suffisant est ajouté, (2) qu'un flux approprié est obtenu, et (3) que l'anticorps est réactif. Si ce signal de la zone de référence est manquant ou inférieur au seuil, le système FREND™ le considère comme un test incorrect ou échoué, et produit un message d'erreur au lieu d'un résultat de test. De plus, à chaque utilisation de cartouche, le système surveille, en partie, (1) le flux de l'échantillon, (2) la vitesse de flux de l'échantillon, (3) la durée de vie des composants de la cartouche, (4) le fonctionnement du scanner de code-barres interne, et (5) le fonctionnement des composants mécaniques du scanner.

• Tests de contrôle de qualité externe

Des contrôles disponibles dans le commerce contenant FT4 en tant qu'analyte mesuré sont disponibles auprès de divers fabricants. Il est recommandé qu'un minimum de deux (2) niveaux de contrôles soit effectué au moins une fois par mois ou une fois pour chaque nouveau lot, la première échéance étant retenue. Cependant, les contrôles doivent être effectués selon les exigences locales de chaque laboratoire. Chaque laboratoire

devrait établir ses propres critères en fonction des paramètres suivants.

- 1) Chaque nouveau lot
- 2) Chaque nouvel envoi (même s'il s'agit du même lot que celui reçu précédemment)
- 3) Chaque nouvel opérateur (une personne qui n'a pas effectué les tests depuis au moins deux semaines)
- 4) Tous les mois, pour vérifier en permanence les conditions de stockage
- 5) Chaque fois que des problèmes (de stockage, d'opérateur ou autres) sont identifiés
- 6) Ou à d'autres moments, comme l'exigent les procédures de CQ standard de votre laboratoire

La politique de chaque laboratoire dictera exactement quels matériaux de contrôle et quels numéros de lot doivent être analysés, la fréquence à laquelle les contrôles doivent être testés, les critères d'acceptation des résultats et les mesures correctives à prendre si les résultats ne répondent pas aux critères du laboratoire. Si les valeurs d'un échantillon de contrôle de qualité externe se situent hors de la plage acceptable, il sera nécessaire d'examiner le problème avant de communiquer les résultats du patient afin de s'assurer qu'il ne s'agit pas d'un dysfonctionnement de l'instrument ou du logiciel. Ne pas analyser les échantillons de patients sur le système FRENDSTM en utilisant FRENDS Free T4 si les résultats du contrôle de qualité ne donnent pas les valeurs attendues. Reportez-vous aux politiques de votre laboratoire sur la manière de déterminer l'acceptabilité des résultats des matériaux de contrôle externes. Chaque laboratoire doit suivre les procédures normalisées acceptables pour les organismes de réglementation dont il relève.

Traitement des échantillons

• Préparation

Retirez suffisamment de cartouches FRENDS Free T4 et de tubes de prétraitement du réfrigérateur pour tester le nombre d'échantillons de patients et les matériaux de contrôle de qualité externe requis. Laissez les tubes et les sachets scellés contenant les cartouches atteindre la température ambiante pendant 15 à 30 minutes avant le début de la séquence de test.

Si vous utilisez des échantillons de patients réfrigérés, sortez-les du réfrigérateur et laissez-les revenir à température ambiante avant de les tester. Si des échantillons congelés sont utilisés, assurez-vous qu'ils sont sortis du congélateur, décongelés naturellement et mélangés doucement mais complètement avant le test. Les tests ne doivent pas commencer sur

ces échantillons congelés avant qu'ils n'aient atteint la température ambiante.

Il n'y a pas d'autres réactifs ou préparations d'échantillons nécessaires.

- **Procédure d'essai**

Remarque : Lors du traitement des échantillons, rincez la pipette plusieurs fois avec l'échantillon et distribuez 70 µL dans le tube de prétraitement.

- 1) Préparez la cartouche FREND Free T4, le tube de prétraitement et l'échantillon à température ambiante (18–25°C). Ouvrez le sachet et placez la cartouche FREND Free T4 dans le plateau de la cartouche de l'appareil AP. Appuyez sur **"NEXT"** pour fermer le plateau de la cartouche et ouvrir le plateau du tube de prétraitement.
- 2) Transférez 70 µL de l'échantillon dans le tube de prétraitement.



Attention : Une fois l'échantillon ajouté au tube de prétraitement, ne retournez pas le tube.

- 3) Insérez le tube de prétraitement dans le trou du tube dans le plateau du tube de prétraitement FREND™ AP. Reportez-vous au manuel de l'utilisateur FREND™ AP pour les instructions complètes d'utilisation.
- 4) Appuyez sur le bouton **"NEXT"**. Le plateau de prétraitement se fermera et la première étape d'incubation (5 minutes) commencera.
- 5) Après la fin de la première incubation, 35µL de l'échantillon mélangé seront chargés sur la cartouche et la deuxième étape d'incubation (2 minutes) commencera.
- 6) Lorsque les deux étapes d'incubation sont terminées, le plateau de la cartouche s'ouvrira et la cartouche sera prête à être insérée dans le système FREND™.
- 7) Appuyez sur le bouton **"Test"** de l'écran **"Main"** du système FREND™.
- 8) Le système passe automatiquement à l'écran d'identification du patient.
- 9) Saisissez l'identifiant du patient et appuyez sur le bouton **"Enter"** pour commencer le test.
- 10) Insérez la cartouche dans la fente de la cartouche en utilisant les flèches de la cartouche comme guide.



Attention : Veuillez vérifier le sens de la cartouche avant de l'insérer et assurez-vous que l'insertion est complète.

- 11) Lorsque la réaction dans les cartouches est terminée, le système FREND™ commence automatiquement le processus de lecture.
- 12) Lorsque les mesures sont terminées, la cartouche est automatiquement expulsée et les résultats sont affichés.



Attention : Ne débranchez pas le cordon d'alimentation et ne mettez pas le système FREND™ hors tension lorsqu'une cartouche se trouve dans la chambre de lecture. Cela peut provoquer une erreur système.

- 13) Si le système FREND™ est connecté à l'imprimante en option, appuyez sur le bouton **"Print"** et les résultats seront édités sur le papier de l'imprimante.
- 14) Pour des instructions plus détaillées, veuillez vous reporter au "Manuel de l'utilisateur du système FREND™".

10. Procédures de Dilution d'Échantillons

Les échantillons ne peuvent pas être dilués pour les déterminations de FT4. Les échantillons qui indiquent >6,00 ng/dL doivent être signalés comme tels.

11. Calcul des résultats

Le système FREND™ effectue automatiquement toutes les opérations de manipulation de l'échantillon et de réactif à l'intérieur de la cartouche, une fois que l'échantillon a été ajouté manuellement dans l'entrée d'échantillon de la cartouche et que la cartouche a été placée dans le système FREND™. Le taux de fluorescence produit par la réaction est lu à divers intervalles pendant le processus d'analyse, les lectures à blanc sont soustraites après quoi le taux net est automatiquement converti en concentration FT4 en ng/dL sur la base des informations stockées sur la puce d'étalonnage Free T4. Le résultat est ensuite affiché à l'écran et peut être envoyé à l'imprimante optionnelle. Il est également stocké en mémoire sur le système FREND™.

Affichages à l'écran pour différents scénarios de concentration

Résultat affiché	Description
	Concentration FT4 Moins de 0,40 ng/dL
	Concentration FT4 Pas moins de 0,40 ng/dL Et pas plus de 6,00 ng/dL
	Concentration FT4 Supérieur à 6,00 ng/dL

12. Limites de la procédure

- 1) Lorsqu'ils sont utilisés à des fins de diagnostic, les résultats obtenus par ce test doivent être utilisés conjointement avec d'autres données (par exemple, les symptômes, les résultats d'autres tests, les impressions cliniques, les antécédents médicaux, le traitement, etc.).
- 2) Le système FRENDS™, associé à une cartouche FRENDS Free T4, est programmé pour signaler 6.00 ng/dL, soit la plus forte concentration de FT4 mesurable sans dilution. La plus faible concentration mesurable est de 0,40 ng/dL - la limite de quantification de l'essai.

- 3) Des échantillons provenant de patients avec des anticorps hétérophiles, tels qu'anti-souris (HAMA), anti-chèvre (HAGA), ou anti-lapin (HARA), peuvent montrer des valeurs faussement élevées ou déprimées ou peuvent entraîner le message d'erreur **"Test Incomplet"**. Les patients régulièrement exposés aux animaux ou aux produits de sérum animal peuvent être sujets à ces types d'interférences hétérophiles. Si le niveau de FT4 est incohérent avec les preuves cliniques, des tests supplémentaires de FT4 ou d'autres tests thyroïdiens utilisant une méthode différente sont suggérés pour confirmer les résultats.
- 4) Certains médicaments peuvent interférer avec la performance du test. Tous les résultats doivent être interprétés en fonction du tableau clinique du patient.
- 5) Bien que l'hémolyse ait un effet insignifiant sur l'essai, les échantillons hémolysés peuvent indiquer un mauvais traitement d'un échantillon avant l'essai et les résultats doivent être interprétés avec prudence.
- 6) La lipémie a un effet insignifiant sur l'essai, sauf en cas de lipémie grossière où une interférence avec l'écoulement latéral de l'échantillon dans la cartouche peut se produire.
- 7) La concentration du FT4 dans un échantillon donné, déterminée à l'aide de tests de différents fabricants, peut varier en raison de différences dans les méthodes de test, l'étalonnage et la spécificité des anticorps.
- 8) Veuillez-vous reporter aux sections Collecte et manipulation des échantillons, Avertissements et précautions, Stockage et stabilité, et Notes de procédure de cette notice.
- 9) Le FREN Free T4 n'a pas été validé dans les contextes de soins de proximité.
- 10) La performance de cet essai n'a pas été établie avec des échantillons néonataux ou des échantillons provenant de femmes enceintes.
- 11) Le FREN Free T4 doit être utilisé dans des laboratoires cliniques agréés avec des technologues formés.

13. Valeurs attendues

Comme pour tout test de diagnostic clinique, un intervalle de référence correspondant aux caractéristiques de la population testée doit être déterminé par chaque laboratoire. Historiquement, il a été démontré qu'il n'y a ni différences raciales ni différences de genre dans l'intervalle de référence pour le FT4, donc un seul intervalle de référence pour adulte est raisonnable et justifié. Des échantillons de sérum provenant d'un total de 196 individus adultes normaux et apparemment en bonne santé ont été analysés sur 3 lots du test FREN Free T4 à l'aide d'un seul système FRENTM. L'intervalle de référence a été déterminé conformément à la ligne directrice C28-A3 du

CLSI et s'est avéré être de 0,83 à 1,60 ng/dL. Comme pour tous les tests de diagnostic in vitro, un résultat de Free T4 généré en utilisant le FRENDS Free T4 sur le système FRENDS™ doit être interprété à la lumière des autres résultats cliniques et des procédures de diagnostic. Tout résultat de FT4 ne correspondant pas à l'état clinique devrait être répété et d'autres tests effectués pour éclaircir la situation.

14. Caractéristiques de performance

Précision

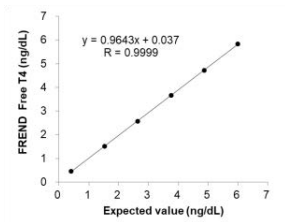
Une étude de précision pour FRENDS Free T4 a été réalisée selon les directives de la norme CLSI EP5-A3. Quatre échantillons ont été analysés en deux réplicats, deux fois par jour sur une période de 20 jours.

ID de l'échantillon	Moyenne Conc. (ng/dL)	Intra-série		Entre les séries		Entre les jours		Intra-laboratoire	
		SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
1	0,807	0,066	8,2	0,013	1,6	0,015	1,9	0,069	8,6
2	1,812	0,140	7,7	0,033	1,8	0,009	0,5	0,145	8,0
3	2,513	0,116	4,6	0,096	3,8	0,016	0,6	0,151	6,0
4	4,060	0,178	4,4	0,083	2,1	0,065	1,6	0,207	5,1

Linéarité

L'étude de linéarité par dilution, telle que décrite dans la norme CLSI EP6-A, a été réalisée en diluant un échantillon de FT4 à haute concentration avec du sérum dépourvu de FT4. La linéarité a été démontrée de 0 à 6 ng/dL.

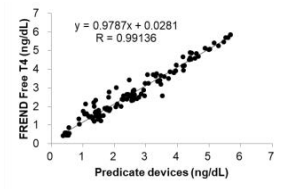
FREND Free T4 - Linéarité



La plage de mesure analytique de FREND Free T4 va de 0,40 ng/dL à 6,00 ng/dL.

Comparaison des méthodes

FREND Free T4 a été comparé au dispositif prédicat en utilisant les directives décrites dans le document EP09-A3 du CLSI. Les échantillons (n=120) ont été mesurés en double sur les deux systèmes. L'analyse de régression linéaire a montré un coefficient de corrélation (R^2) de $\geq 0,98$.



Sensibilité

La limite du blanc (LoB) et la limite de détection (LoD) ont été déterminées à l'aide des directives figurant dans le document EP17-A du CLSI. La limite du blanc (LoB) a été déterminée à partir de 60 mesures répétées en utilisant

une solution standard négative. La limite de détection (LoD) a été déterminée à l'aide de 12 mesures répétées de cinq échantillons de patients de faible poids.

LoB	LoD	LoQ
0.29 ng/dL	0.36 ng/dL	0.36 ng/dL

Interférence

L'étude d'interférence a été réalisée conformément aux recommandations du protocole CLSI EP7-A2 en utilisant trois concentrations de FT4. Une récupération comprise entre 90 et 110 % de la FT4 attendue a été considérée comme une absence d'interférence. Aucune interférence des substances ci-dessous n'a été constatée.

N°	Interférence potentielle	Concentration
1	Hémoglobine	500 mg/dL
2	Bilirubine	20 mg/dL
3	Triglycérides	3 g/dL
4	Protéines totales	12 g/dL

Réactivité croisée

Les substances suivantes ont été évaluées en vue d'une éventuelle réactivité croisée avec le FREN Free T4 à deux concentrations. Les tests ont été effectués conformément au protocole EP7-A2 du CLSI. Aucune réactivité croisée significative n'a été constatée.

N°	Réactifs croisés potentiels	Concentration (ng/dL)
1	Lévothyroxine, T4	1,000
2	Diiodothyronine, T2	5,000
3	Acide tétraiodothyroacétique	10,000
4	Acide triiodothyroacétique	1,000
5	Acide triiodothyropropionique	5,000
6	Diiodothyrosine, DIT	1,000,000
7	L-Triiodothyronine, T3	1,000
8	Monoiodotyrosine	1,000,000
9	T3 inversé	10,000

15. Références

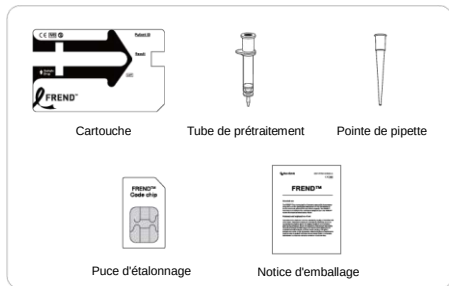
- 1) Pierce JG. The subunits of pituitary thyrotropin—their relationship to other glycoprotein hormones. *Endocrinology* 1971, 89, 1331-1344.
- 2) Sapin R, D'herbomez M. Dosage des hormones thyroïdiennes: thyroxine (T4) et triiodothyronine (T3). In *La thyroïde*, LeClere J, Orgiazzi J, Rousset B, Schlienger Elsevier, ed. 2001, 268-274.
- 3) Pearce C.J. Byfield PGH. Free thyroid hormone assays and thyroid function. *Annual Clinical Biochemistry*. 1986, 23, 230-237.
- 4) Ekins R. Measurement of Free Hormones in Blood - *Endocrine Reviews*, Vol. 11, No. 1, 1990, 5-46.
- 5) Smith BR, Pyle GA, Peterson VB, Hall R. Interaction of thyrotropin with the human thyrotropin receptor. *J. Endocrinol.* 1977, 75, 391-400.
- 6) Sterling K, Lazarus JH. The thyroid and its control. *Annu. Rev. Physiol.* 1977, 39, 349-371.
- 7) Patel YC, Alford FP, Burger HG. The 24-hour plasma thyrotrophin profile. *Clin. Sci.* 1972, 43, 71-77.
- 8) Morley JE. Neuroendocrine control of thyrotropin secretion. *Endocr. Rev.* 1981, 2, 396-436.
- 9) Wehmann RE, Rubenstein HA, Pugeat MM, Nisula BC. Extended Clinical Utility of a Sensitive and Reliable Radioimmunoassay of Thyroid-Stimulating Hormone. *South. Med. J.* 1983, 76, 969-976.
- 10) Burger HG, Patel YC. The Value of Serum Thyrotropin Measurement in the Diagnosis and Management of Hypothyroidism. *Med. J. Aust.* 1972, 2, 293-297.
- 11) Petersen VB, McGregor AM, Belchetz PE, Elkeles RS, Hall R. The Secretion of Thyrotropin with Impaired Biological Activity in Patients with Hypothalamic-Pituitary Disease. *Clin. Endocrinol.* 1978, 8, 397-402.
- 12) Beck-Peccoz P, Amr S, Menezes-Ferreira MM, Faglia G, Weintraub B. Decreased Receptor Binding of Biologically Inactive Thyrotropin in Central Hypothyroidism. *N. Engl. J. Med.* 1985, 312, 1085-1090.
- 13) Hay ID, Bayer MF, Kaplan MM, Klee GG, Larson PR, Spencer CA. American Thyroid Association Assessment of Current Free Thyroid Hormone and Thyrotropin Measurements and Guidelines for Future Clinical Assays. *Clin. Chem.* 1991, 37, 2002-2008.
- 14) Demers LM, Spencer CA. Laboratory Medicine Practice Guidelines: Laboratory Support for the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Disease. The National Academy of Clinical Biochemistry, 1996.
- 15) Beastall GH, Beckett GJ, Franklyn J, Frasier WD, Hickey J, John R, Kendall-Taylor P, Nevens B, Vanderpump M. UK Guidelines for the Use of Thyroid Function Tests. The Association for Clinical Biochemistry, 2006.

Glossaire des symboles

	Attention, avertissement, Consultez les documents d'accompagnement
	Numéro de catalogue/Numéro de référence
 www.nanoentek.com/eifu.php	Consulter les instructions d'utilisation Un indicateur d'instructions d'utilisation électronique (eIFU) - (adresse du site web) peut accompagner le symbole lorsqu'il est utilisé pour indiquer une instruction de consulter un eIFU.
	Numéro de lot
	Date limite d'utilisation AAAA-MM-JJ ou AAAA-MM
	Fabricant
	Marquage CE
	Dispositif médical de diagnostic <i>in vitro</i>
	Limite de température
	Contient suffisamment pour <n> tests
	Ne pas réutiliser
	Ne pas utiliser si l'emballage est endommagé
	Uniquement sur ordonnance ATTENTION : La loi fédérale (américaine) restreint la vente de ce dispositif par un médecin ou sur ordonnance d'un médecin.
	Société américaine
	Identification du patient
	Résultat
	Goutte d'échantillon

EC REP	Représentant autorisé dans la Communauté européenne
UK Representative	Représentant autorisé au Royaume-Uni
CH REP	Représentant autorisé en Suisse
BRH	Représentant autorisé au Brésil

Contenu du kit



Révisé le 2024.07

FREND Free T4

Ensaio quantitativo para Tiroxina Livre

REF FRT4AP 020

IVD Apenas para uso em diagnóstico *in vitro*

1. Uso pretendido

O sistema de teste de T4 livre de FREND (FREND Free T4 Test System) é um imunoensaio de fluorescência competitivo indireto rápido para a determinação quantitativa de tiroxina livre (FT4) em amostras de soro humano e plasma heparinizado com lítio usando o sistema FREND™. As medições de FT4 são usadas no diagnóstico de distúrbios da tireoide. O teste de T4 livre de FREND destina-se a ser usado em laboratórios clínicos. Apenas para uso em diagnóstico *in vitro*. Apenas para uso profissional.

2. Resumo e explicação do teste

A hormona estimulante da tireoide humana (hTSH) ou tireotropina estimula a secreção de tiroxina (T4) e triiodotironina (T3) pela glândula tireoide.¹

A partir do momento em que é secretada na corrente sanguínea, a tiroxina ou tetraiodotironina (T4), produzida pela glândula tireoide, liga-se predominantemente (>99%) às proteínas transportadoras TBG (globulina ligada à tiroxina), TBPA (pré-albumina ligada à tiroxina) e albumina. A fração que permanece livre (FT4) é considerada a parte ativa da hormona.² Os mecanismos que regulam a função da tireoide têm um efeito directo na concentração dessa fração livre, o que explica por que ela é relativamente independente da concentração de proteínas transportadoras.^{3,4} Nos pacientes com hipertiroidismo, a concentração de FT4 aumenta, enquanto

nos pacientes com hipotireoidismo diminui geralmente. Pacientes em terapia de reposição hormonal com levotiroxina (LT4) podem ter uma elevação de FT4, embora clinicamente sejam eutireoidianos.

Sabe-se que a T3 e T4 têm diversas funções na regulação da taxa metabólica basal, crescimento ósseo, desenvolvimento neuronal e maturação sexual.⁵ A subprodução de T3 e/ou T4 pode resultar em hipotireoidismo, enquanto a superprodução destas hormonas pode resultar em hipertireoidismo.⁶ Devido a um mecanismo de retroalimentação negativa, a elevação de T3 e T4 suprime a produção de TSH.⁷ O próprio TSH é estimulado pela hormona libertadora de tireotropina (TRH), um tripeptídeo produzido no hipotálamo.⁸

O hipotireoidismo primário ocorre quando os níveis de TSH são elevados enquanto T3 e/ou T4 são subproduzidos.^{9,10} O hipotireoidismo secundário ou terciário pode ocorrer devido a uma resposta anormal do TSH ao TRH, enquanto o hipotireoidismo central ocorre por disfunção hipofisária.^{11,12} O hipertireoidismo primário é marcado por níveis baixos de TSH e níveis elevados de T3 e/ou T4.⁹ Existem anomalias para esses tipos de classificação, mas o teste de TSH pode (com o auxílio de outros testes da tireoide) ajudar um médico a determinar a presença de disfunção tireoidiana.¹³⁻¹⁵

3. Princípio do ensaio

Uma amostra de 70 µl é adicionada ao tubo de pré-tratamento contendo anticorpos ouro-t4 e incubada automaticamente no sistema AP FREND™, enquanto as tiroxinas livres reagem com partículas de ouro ligadas a anticorpos contra a tiroxina livre.

Após cinco minutos, o dispositivo AP transfere 35 µL de amostra para o cartucho de T4 livre de FRENDE e incuba-se automaticamente no sistema AP. O cartucho é então colocado no sistema FRENDE™, que é programado para iniciar a análise uma vez que a amostra reagiu com os reagentes. O tempo de reação e análise é amplo, portanto, uma menor proporção de fluorescência se correlaciona com uma maior concentração de FT4.

O sistema FRENDE™ é um leitor de fluorescência de bancada que contém uma interface de usuário com ecrã tátil sensível. O sistema tem uma ranhura (slot) que aceita o cartucho de teste de T4 livre de FRENDE (que contém os reagentes e a amostra) e está programado para analisar o teste quando a amostra tiver reagido totalmente com os reagentes do cartucho integrado. Os resultados do teste são exibidos no ecrã e podem ser impressos numa impressora opcional.

4. Material fornecido

Quan.	Índice	Número de catálogo
20	Cartucho(s) de T4 livre de FREND	FRT4AP 020
20	Tubos de pré-tratamento de T4 livre de FREND	
30	Ponta(s) de pipeta descartável(eis)	
01	Chip de código de T4 livre de FREND	
01	Folheto Informativo de T4 livre de FREND	

Um cartucho contém:

T3-BSA
Anticorpo de anti-T3
Partículas fluorescentes

Um tubo de pré-tratamento contém:

Anticorpo de anti-T4
Nanopartículas de ouro

5. Materiais necessários mas não fornecidos

- O Sistema FREND™
- O AP FREND™
- Micropipeta, ou qualquer pipeta, capaz de fornecer 35 e 70 µL
- Equipamentos de proteção individual e recipientes para descarte de resíduos com risco biológico

6. Advertências e precauções

 **CUIDADO:** A lei federal restringe a venda deste dispositivo a médicos ou mediante prescrição médica.

- Os cartuchos de T4 livre de FREND destinam-se apenas a diagnóstico in vitro.
- Os cartuchos de T4 livre de FREND devem ser usados apenas no sistema FREND™.
- Os cartuchos de T4 livre de FREND são dispositivos descartáveis de uso único. Não os reutilize em hipótese alguma.
- Deixe os cartuchos atingirem a temperatura ambiente durante 15-30 minutos antes de usar.

- Os cartuchos e os tubos de pré-tratamento não devem ser congelados.
- Certifique-se de que a umidade no laboratório esteja na faixa de 10-80% e que a temperatura ambiente esteja na faixa de 64~77°F (18~25°C) quando os testes forem executados.
- Evite a contaminação cruzada entre as amostras usando uma nova ponta de pipeta para cada nova amostra.
- Evite alta humidade, luz solar direta ou calor na área usada para armazenamento de cartuchos.
- Resultados imprecisos são possíveis se a amostra usada estiver contaminada de alguma forma.
- O uso de amostras contendo fibrina coagulada pode resultar em resultados errôneos.
- O carregamento excessivo ou insuficiente do cartucho com a amostra pode resultar em resultados imprecisos.
- Não use os cartuchos após a data de validade na bolsa.
- Não use o cartucho e o pré-tratamento se a bolsa estiver danificada ou se a vedação estiver quebrada.
- Realize os testes conforme especificado no Folheto Informativo e no Manual do Usuário.
- Manter o cartucho e o tubo de pré-tratamento selados na bolsa até estarem prontos para uso.
- Use o cartucho imediatamente após abrir a bolsa.
- Manuseie as amostras de acordo com o padrão OSHA sobre patógenos transmitidos pelo sangue.
- Espécimes humanos não são usados na preparação deste produto, no entanto, uma vez que os espécimes humanos serão usados para amostras e outros produtos de controlo de qualidade no laboratório podem ser derivados de materiais humanos, use as Precauções Universais ao manusear todos os espécimes e controlos. Use luvas descartáveis ao manusear os cartuchos e as amostras.
- Lave bem as mãos e frequentemente após manusear os cartuchos de reagentes ou amostras.
- Não ingira a embalagem de sílica gel encontrada na bolsa do cartucho.

7. Armazenamento e estabilidade

Todos os materiais fechados são estáveis até à data de validade no rótulo quando armazenados à temperatura especificada. A estabilidade dos reagentes foi demonstrada durante dezoito meses a contar da data de fabricação.

A data de validade está claramente indicada na caixa do produto e nos cartuchos

Materiais	Número de catálogo
Armazenamento a temperatura de geladeira (2~8 °C)	
Cartuchos de T4 livre de FREND	FRT4AP 020
Tubos de pré-tratamento de T4 livre de FREND	Nenhum
Armazenamento à temperatura ambiente (18–25 °C)	
Ponteiras de pipeta	Nenhum

8. Coleta e manuseio de amostras

Soro ou plasma heparinizado com lítio é necessário para o ensaio. Nenhuma preparação especial do paciente é necessária. Colete a amostra de sangue venoso apropriada assepticamente. Para soro, deixe a amostra coagular durante 30 minutos à temperatura ambiente. Para a heparina de lítio, centrifugar após a coleta. Centrifugue a amostra durante 10 minutos a 3.000 rpm no prazo de 2 horas após a coleta e separe imediatamente o soro ou plasma das células carregadas.

As amostras separadas podem ser armazenadas a 2-8 °C por um período máximo de 1 semana antes da análise. Se a análise estiver programada para ser feita para mais de 1 semana após a coleta, a amostra deve ser armazenada congelada a -20 °C ou menos para uso futuro.

Ciclos repetidos de congelamento e descongelamento devem ser evitados. As amostras de soro turvas ou amostras contendo material particulado, como coágulos ou filamentos de fibrina, devem ser centrifugadas antes de serem testadas. Antes do ensaio, leve lentamente as amostras congeladas à temperatura ambiente e misture delicadamente, mas cuidadosamente, antes do teste.

A amostra necessária para a etapa de incubação é de 70 µL. A amostra necessária para executar o teste no cartucho de T4 livre de FREND é de 35 µL.

Para obter os melhores resultados, evite amostras muito hemolíticas, lipêmicas ou turvas. As amostras devem estar livres de fibrina agregada, glóbulos vermelhos ou outras partículas. Ao introduzir pipetas na entrada da amostra do cartucho de T4 livre de FREND, certifique-se de evitar bolhas na amostra. As bolhas podem restringir o fluxo e resultar num resultado de teste incompleto ou errôneo.

9. Procedimento

Calibração

Não há necessidade de calibração a ser realizada pelo usuário final. Todas as estatísticas e informações de calibração foram armazenadas eletronicamente no chip de código de T4 livre de FRENDD incluído em cada caixa de cartuchos de T4 livre de FRENDD. O chip de código de T4 livre de FRENDD é específico para cada lote fabricado de cartuchos de T4 livre de FRENDD.

Sempre execute amostras externas de controlo de qualidade para verificar se os resultados FT4 obtidos no sistema FRENDD™ atendem aos critérios laboratoriais de aceitabilidade para cada lote de cartuchos de T4 livre de FRENDD.

Instalação do chip de código

Por favor, consulte o manual do utilizador do sistema FRENDD9 para obter instruções mais pormenorizadas relativas à instalação do chip de código. As instruções abreviadas seguem aqui:

- 1) Insira o cabo elétrico do Sistema FRENDD™ em uma tomada apropriada.
- 2) Insira o chip de código na ranhura do chip de código na parte traseira do sistema FRENDD™ seguindo as setas.
- 3) Pressione o botão '**Configuração**' no ecrã '**Principal**'.
- 4) Pressione o botão '**Chip de código**' no ecrã '**Configuração**'.
- 5) As informações incorporadas no chip de código FRENDD Free T4 são salvas automaticamente no sistema FRENDD™.
- 6) Quando a instalação do Chip de código estiver concluída, pressione o botão '**OK**' para ir para o ecrã '**Configuração**'.
- 7) Pressione o botão '**Item**' no ecrã '**Configuração**'.
- 8) Verifique o número do lote do cartucho FRENDD Free T4 e a data de instalação do chip de código.
- 9) Pressione o botão '**Início**' para ir para o ecrã '**Principal**' para começar a executar o controlo de qualidade externo e as amostras do paciente.

Controlo de qualidade

• Cartuchos de controlo de qualidade do sistema FRENDD™

O cartucho de controlo de qualidade FRENDD™ contém múltiplos controlos para verificar a parte óptica do sistema. Ao testar o cartucho de controlo de qualidade, parte dos componentes analíticos do sistema de (1) potência do laser, (2) alinhamento e (3) integridade mecânica são confirmados.

Para cada dia de teste do paciente, execute o teste do cartucho de CQ (controle de qualidade). Consulte a seção de procedimentos de controle de qualidade no Manual do Usuário do Sistema FRENDSM. Em resumo, execute o teste de cartucho de CQ para as seguintes condições

- 1) Após a configuração inicial do sistema
- 2) Cada dia de teste do paciente
- 3) Quando o sistema tiver sido transportado ou movimentado
- 4) Sempre que houver incerteza quanto ao desempenho do sistema
- 5) Sempre que exigido pelos requisitos de controle de qualidade do seu laboratório

• Controles processuais internos

O cartucho de teste de T4 livre de FRENDSM contém funcionalidades de controle integradas. O sinal de fluorescência na zona de referência de cada cartucho mostra: (1) que é adicionado um volume suficiente, (2) que é obtido um fluxo adequado e (3) que o anticorpo é reativo. Se este sinal da Zona de Referência estiver ausente ou for inferior ao limiar, o sistema FRENDSM o considerará como um teste incorreto ou com falha e produzirá uma mensagem de erro em vez de um resultado de teste. Além disso, com cada cartucho executado, o sistema monitoriza, em parte, (1) o fluxo de amostra, (2) a velocidade do fluxo de amostra, (3) o prazo de validade dos componentes do cartucho, (4) a função do leitor de código de barras interno, e (5) a função dos componentes mecânicos do scanner.

• Testes de controle de qualidade externos

Os controles comercialmente disponíveis que contêm FT4 como um analito medido estão disponíveis a partir de uma variedade de fabricantes. Recomenda-se que pelo menos dois (2) níveis de controles sejam executados pelo menos uma vez por mês ou uma vez para cada novo lote, o que ocorrer primeiro. No entanto, os controles devem ser efetuados de acordo com os requisitos locais aplicáveis a cada laboratório. Cada laboratório deve estabelecer os seus próprios critérios com base nos seguintes parâmetros:

- 1) Cada novo lote
- 2) Cada nova remessa (mesmo que do mesmo lote recebido anteriormente)
- 3) Cada novo operador (um indivíduo que não realiza os testes há pelo menos duas semanas)
- 4) Mensalmente, como verificação contínua das condições de armazenamento
- 5) Sempre que forem identificados problemas (armazenamento, operador ou outros)

- 6) Ou outras vezes, conforme exigido pelos procedimentos padrão de CQ do seu laboratório

A política individual do laboratório ditará exatamente quais materiais de controle e números de lote devem ser executados, a frequência com que os controles devem ser testados, os critérios para a aceitação dos resultados e a ação corretiva necessária a ser tomada se os resultados não atenderem aos critérios do laboratório. Se algum valor de amostra de controle de qualidade externo estiver fora do intervalo aceitável, será necessário investigar o problema antes de relatar os resultados do paciente para garantir que não haja mau funcionamento de um instrumento ou software. Não analise amostras de pacientes no Sistema FREND™ usando T4 livre de FREND se os resultados do controle de qualidade não fornecerem os valores esperados. Consulte as políticas do seu laboratório sobre como determinar a aceitabilidade dos resultados dos materiais de controle externo. Todo laboratório deve seguir os procedimentos padronizados aceitáveis pelas agências reguladoras perante as quais o laboratório é responsável.

Processamento de amostras

• Preparação

Remova os cartuchos de T4 livre de FREND e os tubos de pré-tratamento suficientes do frigorífico para testar o número de amostras de pacientes e os materiais externos de controle de qualidade necessários. Deixe que os tubos e as bolsas seladas que contêm os cartuchos atinjam a temperatura ambiente durante 15-30 minutos antes do início da sequência de teste.

Se estiver usando amostras de pacientes refrigeradas, remova-as do frigorífico e deixe-as atingir a temperatura ambiente antes dos testes. Se amostras congeladas forem utilizadas, certifique-se de que elas sejam removidas do congelador, descongeladas naturalmente e depois misturadas delicadamente, mas minuciosamente, antes do teste. O teste não deve começar nessas amostras previamente congeladas até que tenham atingido a temperatura ambiente.

Não são necessários outros reagentes ou preparações de amostras.

• Procedimento de ensaio

Nota: Ao processar amostras, lave a pipeta várias vezes com a amostra e distribua 70 µL no tubo de pré-tratamento.

- 1) Preparar o cartucho de T4 livre de FREND, o tubo de pré-tratamento e a amostra à temperatura ambiente (18–25°C). Abra a bolsa e

coloque o cartucho de T4 livre de FRENDD na bandeja do cartucho do dispositivo AP. Pressione **'NEXT'** para fechar a bandeja do cartucho e abrir a bandeja do tubo de pré-tratamento.

- 2) Transfira 70 µl de amostra para o tubo de pré-tratamento.



Cuidado: Assim que a amostra for adicionada ao tubo de pré-tratamento, não inverta o tubo.

- 3) Insira o tubo de pré-tratamento no orifício do tubo na bandeja do tubo de pré-tratamento AP FRENDD™. Consulte o manual do usuário AP FRENDD™ para instruções de operação completas.
- 4) Pressione o botão **'NEXT'**. A bandeja de pré-tratamento será fechada e a primeira etapa de incubação (5 minutos) começará.
- 5) Após a conclusão da primeira incubação, 35µL de amostra misturada serão carregados no cartucho e a segunda etapa de incubação (2 minutos) começará.
- 6) Quando ambas as etapas de incubação estiverem concluídas, a bandeja do cartucho será aberta e o cartucho estará pronto para ser inserido no sistema FRENDD™.
- 7) Pressione o botão **'Testar'** no ecrã **'Principal'** do Sistema FRENDD™.
- 8) O sistema move-se automaticamente para o ecrã do ID do doente.
- 9) Digite o ID do paciente e pressione o botão **'Enter'** para iniciar o teste.
- 10) Insira o cartucho na ranhura do cartucho usando as setas do cartucho como guia.



Cuidado: verifique por favor o sentido do cartucho antes da inserção e assegure-se de que a inserção esteja completa.

- 11) Quando a reação no cartucho estiver concluída, o Sistema FRENDD™ iniciará automaticamente o processo de leitura
- 12) Quando as medições estiverem concluídas, o cartucho será automaticamente expelido e os resultados exibidos.



Cuidado: Não desligue o cabo de alimentação nem desligue a alimentação do sistema FRENDD™ enquanto um cartucho estiver na câmara de leitura. Isso pode causar um erro no sistema.

- 13) Se o Sistema FRENDD™ estiver conectado à impressora opcional, pressione o botão **'Imprimir'** e os resultados serão impressos no papel da impressora.
- 14) Para obter instruções mais detalhadas, consulte o Manual do usuário do sistema FRENDD™.

10. Procedimentos de diluição de amostras

As amostras não podem ser diluídas para as determinações FT4. Amostras com leitura >6,00 ng/dL devem ser relatadas como tal.

11. Cálculo dos resultados

O Sistema FREND™ executa todas as operações de manuseio de amostras e reagentes automaticamente dentro do cartucho, uma vez que a amostra tenha sido carregada manualmente na entrada de amostra do cartucho e o cartucho colocado no Sistema FREND™. A taxa de fluorescência produzida pela reação é lida em vários intervalos durante o processo de análise, as leituras em branco são subtraídas, após o que a taxa líquida é automaticamente convertida em concentração de FT4 em ng/dL com base nas informações armazenadas no chip do código de T4 livre. Este resultado é exibido no ecrã e pode ser enviado para a impressora opcional. Também é armazenado na memória do Sistema FREND™.

Tela exibida para vários cenários de concentração

Resultado exibido	Descrição
	Concentração de FT4 Inferior a 0,40 ng/dL
	Concentração de FT4 Não inferior a 0,40 ng/dL E não superior a 6,00 ng/dL
	Concentração de FT4 Superior a 6,00 ng/dL

12. Limitações do procedimento

- 1) Quando usados para fins de diagnóstico, os resultados obtidos neste ensaio devem ser usados em conjunto com outros dados (por exemplo, sintomas, resultados de outros testes, impressões clínicas, histórico médico, terapia, etc.)
- 2) O sistema FREND™ emparelhado com um cartucho de T4 livre de FREND está programado para relatar 6,00 ng/dL como a concentração mais alta de FT4 mensurável sem diluição. A menor concentração mensurável é de 0,40 ng/dL – o limite de quantificação do ensaio.
- 3) As amostras de pacientes com anticorpos heterófilos, tais como anticorpos anti-camundongo (HAMA), anti-cabra (HAGA) ou anti-coelho (HARA), podem apresentar valores falsamente elevados ou deprimidos ou podem resultar na mensagem de erro '**Teste Incompleto**'. Os pacientes expostos rotineiramente a animais ou produtos de soro animal podem ser propensos a esses tipos de interferências heterofílicas. Se o nível de FT4 for inconsistente com a evidência clínica, sugere-se a realização de testes adicionais de FT4 ou outros testes da tireoide utilizando um método diferente para confirmar os resultados.
- 4) Certos medicamentos podem interferir no desempenho do ensaio. Todos os resultados devem ser interpretados em relação ao quadro clínico do paciente.
- 5) Embora a hemólise tenha um efeito insignificante no ensaio, amostras hemolisadas podem indicar tratamento incorreto de uma amostra antes do ensaio e os resultados devem ser interpretados com cuidado.
- 6) A lipemia tem um efeito insignificante no ensaio, exceto no caso de lipemia grosseira, onde pode ocorrer interferência com o fluxo lateral da amostra no cartucho.
- 7) A concentração de FT4 numa dada amostra determinada utilizando ensaios de diferentes fabricantes pode variar devido a diferenças nos métodos de ensaio, calibração e especificidade dos anticorpos.
- 8) Consulte as secções Coleta e Manuseio de Amostras, Advertências e Precauções, Armazenamento e Estabilidade e Notas de Procedimento neste folheto informativo.
- 9) O T4 livre de FREND não foi validado em locais de atendimento.
- 10) O desempenho deste ensaio não foi estabelecido com amostras neonatais ou amostras de mulheres grávidas.
- 11) O T4 livre de FREND deve ser usado em laboratórios clínicos licenciados com tecnólogos formados.

13. Valores esperados

Tal como acontece com todos os testes de diagnóstico clínico, um intervalo de referência correspondente às características da população a ser testada deve ser determinado por cada laboratório. Historicamente, foi demonstrado que não há diferenças específicas de raça ou gênero no intervalo de referência para FT4, portanto, um único intervalo de referência para adultos é razoável e justificado. Amostras de soro de um total de 196 indivíduos adultos normais e aparentemente saudáveis foram analisadas em 3 lotes do ensaio de T4 livre de FRENED usando um único Sistema FRENED™. O intervalo de referência foi determinado de acordo com a diretriz CLSI C28-A3, encontrado em 0,83-1,60 ng/dL. Como em todos os testes de diagnóstico in vitro, um resultado de T4 livre gerado usando o T4 livre de FRENED no sistema FRENED™ deve ser interpretado à luz de outros achados clínicos e procedimentos de diagnóstico. Quaisquer resultados de FT4 não correlacionados com a condição clínica devem ser repetidos e outros testes devem ser realizados para esclarecer a situação.

14. Características de desempenho

Precisão

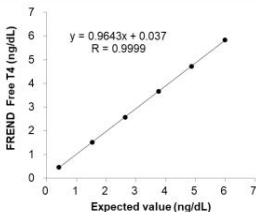
Um estudo de precisão para FRENED Free T4 foi realizado conforme descrito no CLSI EP5-A3. Quatro amostras foram analisadas em duas réplicas, duas vezes por dia durante um período de 20 dias.

ID da amostra	Média Conc. (ng/dL)	Dentro da execução		Entre execuções		Entre dia		Dentro do laboratório	
		SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)
1	0,807	0,066	8,2	0,013	1,6	0,015	1,9	0,069	8,6
2	1,812	0,140	7,7	0,033	1,8	0,009	0,5	0,145	8,0
3	2,513	0,116	4,6	0,096	3,8	0,016	0,6	0,151	6,0
4	4,060	0,178	4,4	0,083	2,1	0,065	1,6	0,207	5,1

Linearidade

O estudo de linearidade da diluição, tal como descrito no CLSI EP6-A, foi realizado por diluição de uma amostra FT4 de alta concentração com soro empobrecido de FT4. A linearidade foi demonstrada de 0 a 6 ng/dL.

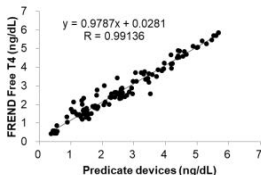
T4 livre de FREND - Linearidade



A faixa de medição analítica do T4 livre de FREND é de 0,40 ng/dL a 6,00 ng/dL.

Comparação de métodos

A T4 livre de FREND foi comparado ao dispositivo predado usando as diretrizes descritas no documento CLSI EP09-A3. As amostras (n=120) foram medidas em duplicado em ambos os sistemas. A análise de regressão linear demonstrou um coeficiente de correlação (R^2) de $\geq 0,98$.



Sensibilidade

O limite de branco (LoB) e o limite de detecção (LoD) foram determinados usando as diretrizes encontradas no documento CLSI EP17-A. LoB foi determinado a partir de 60 medições replicadas usando uma solução padrão

negativa. O LoD foi determinado processando 12 medições replicadas de cinco amostras baixas de pacientes.

LoB	LoD	LoQ
0,29 ng/dL	0,36 ng/dL	0,36 ng/dL

Interferência

O estudo de interferência foi realizado como recomendado no protocolo CLSI EP7-A2 utilizando três concentrações de FT4. A recuperação entre 90% e 110% do FT4 esperado foi considerada como falta de interferência. Não foi detectada nenhuma interferência das substâncias abaixo indicadas.

No.	Interferência potencial	Concentração
1	Hemoglobina	500 mg/dL
2	Bilirrubina	20 mg/dL
3	Triglicéridos	3 g/dL
4	Proteína total	12 g/dL

Reatividade cruzada

As seguintes substâncias foram avaliadas quanto à potencial reatividade cruzada com a T4 livre de FRENDA em duas concentrações. Os testes foram realizados de acordo com o protocolo CLSI EP7-A2. Não foi encontrada reatividade cruzada significativa.

No.	Potenciais reagentes cruzados	Concentração (ng/dL)
1	Levotiroxina, T4	1,000
2	Diiodotironina, T2	5,000
3	Ácido tetraiodotiroacético	10,000
4	Ácido triiodotiroacético	1,000
5	Ácido triiodotiropropiónico	5,000
6	Diiodotirosina, DIT	1,000,000
7	L-Triiodotironina, T3	1,000
8	Monoiodotirosina	1,000,000
9	T3 Reverso	10,000

15. Referências

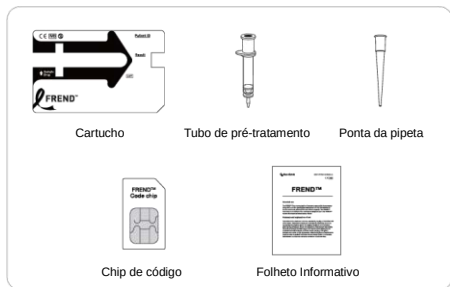
- 1) Pierce JG. The subunits of pituitary thyrotropin—their relationship to other glycoprotein hormones. *Endocrinology* 1971, 89, 1331-1344.
- 2) Sapin R, D'herbomez M. Dosage des hormones thyroïdiennes: thyroxine (T4) et triiodothyronine (T3). In *La thyroïde*, LeClere J, Orgiazzi J, Rousset B, Schlienger Elsevier, ed. 2001, 268-274.
- 3) Pearce C.J. Byfield PGH. Free thyroid hormone assays and thyroid function. *Annual Clinical Biochemistry*. 1986, 23, 230-237.
- 4) Ekins R. Measurement of Free Hormones in Blood - *Endocrine Reviews*, Vol. 11, No. 1, 1990, 5-46.
- 5) Smith BR, Pyle GA, Peterson VB, Hall R. Interaction of thyrotropin with the human thyrotropin receptor. *J. Endocrinol.* 1977, 75, 391-400.
- 6) Sterling K, Lazarus JH. The thyroid and its control. *Annu. Rev. Physiol.* 1977, 39, 349-371.
- 7) Patel YC, Alford FP, Burger HG. The 24-hour plasma thyrotrophin profile. *Clin. Sci.* 1972, 43, 71-77.
- 8) Morley JE. Neuroendocrine control of thyrotropin secretion. *Endocr. Rev.* 1981, 2, 396-436.
- 9) Wehmann RE, Rubenstein HA, Pugeat MM, Nisula BC. Extended Clinical Utility of a Sensitive and Reliable Radioimmunoassay of Thyroid-Stimulating Hormone. *South. Med. J.* 1983, 76, 969-976.
- 10) Burger HG, Patel YC. The Value of Serum Thyrotropin Measurement in the Diagnosis and Management of Hypothyroidism. *Med. J. Aust.* 1972, 2, 293-297.
- 11) Petersen VB, McGregor AM, Belchetz PE, Elkeles RS, Hall R. The Secretion of Thyrotropin with Impaired Biological Activity in Patients with Hypothalamic-Pituitary Disease. *Clin. Endocrinol.* 1978, 8, 397-402.
- 12) Beck-Peccoz P, Amr S, Menezes-Ferreira MM, Faglia G, Weintraub B. Decreased Receptor Binding of Biologically Inactive Thyrotropin in Central Hypothyroidism. *N. Engl. J. Med.* 1985, 312, 1085-1090.
- 13) Hay ID, Bayer MF, Kaplan MM, Klee GG, Larson PR, Spencer CA. American Thyroid Association Assessment of Current Free Thyroid Hormone and Thyrotropin Measurements and Guidelines for Future Clinical Assays. *Clin. Chem.* 1991, 37, 2002-2008.
- 14) Demers LM, Spencer CA. Laboratory Medicine Practice Guidelines: Laboratory Support for the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Disease. *The National Academy of Clinical Biochemistry*, 1996.
- 15) Beastall GH, Beckett GJ, Franklyn J; Frasier WD, Hickey J, John R, Kendall-Taylor P, Nevens B, Vanderpump M. UK Guidelines for the Use of Thyroid Function Tests. *The Association for Clinical Biochemistry*, 2006.

Glossário de símbolos

	Cuidado, aviso, Consultar os documentos de acompanhamento
REF	Número de catálogo/Número de referência
 www.nanoentek.com/eifu.php	Consultar as instruções de uso Um indicador de instruções eletrônicas de uso (eIFU) (endereço do website) pode acompanhar o símbolo quando usado para indicar uma instrução para consultar um eIFU.
LOT	Número do lote/Número do batch
	Usado por AAAA-MM-DD ou AAAA-MM
	Fabricante
	Marcação CE
IVD	Dispositivo médico para diagnóstico <i>in vitro</i>
	Limitação de temperatura
	Contém suficiente para < n> testes
	Não reutilizar
	Não usar se a embalagem estiver danificada
Rx Only	Apenas para uso sob receita médica CUIDADO: A lei federal (EUA) restringe a venda deste dispositivo a médicos ou mediante prescrição médica.
US Corporation	Corporação dos EUA
Patient ID	ID do paciente
Result	Resultado

 Sample Drop	Gota de amostra
EC REP	Representante autorizado na Comunidade Europeia
UK Representative	Representante autorizado no Reino Unido
CH REP	Representante autorizado na Suíça
BRH	Representante autorizado no Brasil

Conteúdo do kit



Revisado em 2024.07



e-mail : ivdst@nanoentek.com
website : www.nanoentek.com



NanoEntek, Inc.

851-14, Seohae-ro, Paltan-myeon, Hwaseong-si, Gyeonggi-do, 18531, Korea
Tel: +82-2-6220-7940 / Fax: +82-2-6220-7999

US Corporation

NanoEntek America, inc.

220 Bear Hill Road, Suite 102, Waltham, MA 02451, USA
Tel: +1-781-472-2558 / Fax: +1-781-790-5649

EC REP

MT Promedt Consulting GmbH

Ernst-Heckel-Straße 7, 66386 St. Ingbert, Germany