

Xpert[®] Bladder Cancer Monitor

REF GXBLAD-CM-CE-10

Uputstvo za upotrebu

IVD CE

Obaveštenja o zaštitnim znakovima, patentima i autorskom pravu

Trademark, Patents, and Copyright Statements

Cepheid[®], the Cepheid logo, GeneXpert[®], and Xpert[®] are trademarks of Cepheid, registered in the U.S. and other countries.

All other trademarks are the property of their respective owners.

THE PURCHASE OF THIS PRODUCT CONVEYS TO THE BUYER THE NON-TRANSFERABLE RIGHT TO USE IT IN ACCORDANCE WITH THESE INSTRUCTIONS FOR USE. NO OTHER RIGHTS ARE CONVEYED EXPRESSLY, BY IMPLICATION OR BY ESTOPPEL. FURTHERMORE, NO RIGHTS FOR RESALE ARE CONFERRED WITH THE PURCHASE OF THIS PRODUCT.

© 2016-2023 Cepheid.

Cepheid[®], Cepheid logotip, GeneXpert[®] i Xpert[®] su zaštitni znakovi kompanije Cepheid, registrovani u SAD-u i drugim zemljama.

Svi ostali zaštitni znakovi su vlasništvo njihovih vlasnika.

KUPOVINA OVOG PROIZVODA PRENOSI KUPCU NEPRENOSIVO PRAVO DA GA KORISTI U SKLADU SA OVIM UPUTSTVOM ZA UPOTREBU. NIKAKVA DRUGA PRAVA SE NE PRENOSE IZRIČITO, IMPLIKACIJOM ILI ZABRANOM. ŠTAVIŠE, NIKAKVA PRAVA NA DALJU PRODAJU SE NE DOBIJAJU KUPOVINOM OVOG PROIZVODA.

© 2016–2023 Cepheid.

Pogledajte Istoriju revizija za opis promena.

Xpert Bladder Cancer Monitor

Samo za *in vitro* dijagnostičku upotrebu.

1 Vlasničko ime

Xpert® Bladder Cancer Monitor

2 Opšte prihvaćeni ili uobičajeni naziv

Xpert Bladder Cancer Monitor

3 Namena

Xpert Bladder Cancer Monitor, izveden na Cepheid GeneXpert® sistemu instrumenata je kvalitativan *in vitro* dijagnostički test, koji je namenjen za praćenje recidiva karcinoma mokraćne bešike kod odraslih pacijenata kojima je prethodno dijagnostikovano karcinom mokraćne bešike. Test koristi uzorak izmokrenog urina i meri nivo pet ciljanih mRNK (ABL1, CRH, IGF2, UPK1B, ANXA10) pomoću lančane reakcije polimeraze reverzne transkriptaze (RT-PCR) u realnom vremenu. Xpert Bladder Cancer Monitor namenjen je kao pomoć standardnoj kliničkoj proceni u praćenju recidiva karcinoma mokraćne bešike kod odraslih pacijenata kojima je prethodno dijagnostikovano karcinom mokraćne bešike i treba ga koristiti zajedno sa drugim kliničkim merenjima, kako bi se procenio recidiv bolesti.

4 Sažetak i objašnjenje

Urotelijalni karcinom mokraćne bešike (UBC) je po prevalenciji na 7. mestu kod muškaraca i na 17. mestu kod žena širom sveta.¹ Prevalencija UBC je veća u razvijenim zemljama i on se nalazi na 4. odnosno 9. mestu kod muškaraca, odnosno žena u zapadnim zemljama. Sedamdeset pet procenata novodijagnostikovanih UBC-ova su mišićno-neinvazivni karcinomi, dok 25% preostalih dijagnoza čine mišićno-invazivni karcinomi koji zahtevaju radikalne intervencije.¹ Učestalost UBC-a u kombinaciji sa najvećom stopom recidiva od svih karcinoma, dodaje neverovatno opterećenje troškovima zdravstvenim sistemima. Incidenca UBC-a je smanjena u određenim zemljama, a to se povezuje sa smanjenjem upotrebe duvana i poboljšanom industrijskom higijenom kod zanimanja sa visokim rizikom. Međutim, smatra se da će globalno opterećenje biti u porastu prvenstveno u zemljama u razvoju, posebno u Kini, gde je pušenje široko rasprostranjeno, a broj stanovnika veliki. Stopa prevalencije za UBC je najveća u odnosu na sve urološke karcinome.¹ U Sjedinjenim Državama, incidenca karcinoma mokraćne bešike nastavlja da raste kod starije populacije, sa najskorijom procenom od preko 74.000 slučajeva u 2015. godini. Pored toga, preko 500.000 pacijenata živi sa karcinomom mokraćne bešike u Sjedinjenim Državama.² U Evropskoj uniji (EU), stopa standardizovane incidence po uzrastu iznosi 27 na 100.000 za muškarce i šest na 100.000 za žene. Incidenca, prevalenca i mortalitet variraju u zavisnosti od regiona i zemalja.¹ Karcinom mokraćne bešike najčešće pogađa osobe starije od 60 godina u Sjedinjenim Državama i Evropi.² Stope incidence su gotovo četiri puta veće kod muškaraca nego kod žena, a najveće su kod belaca.²

Karcinom mokraćne bešike se najčešće prezentuje kao mikroskopska ili makroskopska bezbolna hematurija, koja je evidentna kod približno 80-90% pacijenata kojima je dijagnostikovano karcinom mokraćne bešike. Kod osoba sa uznapredovalom bolešću javljaju se i simptomi kao što su bol u leđima ili bol u maloj karlici, pored hematurije. Klinička prezentacija većine pacijenata je neupadljiva, te je za dijagnozu potrebno više invazivnih testova.

Karcinom mokraćne bešike ima najveću stopu recidiva u odnosu na bilo koji drugi malignitet, često visoku i do 70% unutar pet godina nakon uspešnog lečenja. Iako se većina pacijenata sa karcinomom mokraćne bešike može uspešno lečiti terapijom uz pošteđu organa, većina njih će iskusiti ili recidiv, ili progresiju bolesti. Ova visoka stopa recidiva/progresije bolesti zahteva pažljivo i precizno praćenje kao sredstvo rane dijagnoze i lečenja, jer takvo praćenje dramatično poboljšava preživljavanje.³

Trenutno postoji potreba za rešenjima za testiranje sa poboljšanom osetljivošću i poboljšanim ukupnim vremenom testiranja za nadzor nad pacijentima sa istorijom karcinoma mokraćne bešike. koristi Cepheid GeneXpert sisteme instrumenata za merenje ekspresije pet iRNK ciljeva u uzorku urina u samostalnoj patroni. Za ovo brzo i lako rešenje potrebno je manje od dva minuta praktičnog rada, sa ukupnim vremenom izvršenja od približno 90 minuta.

5 Princip postupka

GeneXpert (GX) sistemi instrumenata automatizuju i integrišu obradu uzoraka, amplifikaciju nukleinske kiseline i detekciju ciljanih sekvenci u uzorku ili u složenim uzorcima pomoću lančane reakcije polimeraze u realnom vremenu (PCR) i analiza reverzne transkriptaze (RT-PCR). Sistemi se sastoje od instrumenta, ličnog računara i unapred instaliranog softvera za izvođenje testova i pregled rezultata. Sistemi zahtevaju upotrebu patrona za jednokratnu upotrebu koje sadrže PCR reagensa i koje su domaćini PCR procesa. Zbog toga što su patrone samostalne i uzorci nikad ne dolaze u kontakt sa radnim delovima modula instrumenta, unakrsna kontaminacija među uzorcima je svedena na minimum. Za potpuni opis sistema, pogledajte *GeneXpert Dx sistemski priručnik za operatera* ili *GeneXpert Infinity sistemski priručnik za operatera*.

Xpert Bladder Cancer Monitor uključuje reagensa za detekciju pet iRNK ciljeva (ABL1, ANXA10, UPK1B, CRH i IGF2). ABL1 služi kao kontrola adekvatnosti uzorka (SAC). ABL1 obezbeđuje da uzorak sadrži humane ćelije i humanu RNK. Potreban je pozitivan ABL1 signal za važeći rezultat testa. Kontrola provere probe (PCC) je uključena kako bi potvrdila rehidrataciju reagensa, punjenje PCR epruvete u patroni, integritet probe i stabilnost boje. Cepheid unutrašnja kontrola (CIC) koja je osmišljena da detektuje inhibiciju povezanu sa uzorkom u realnom vremenu RT-PCR, uključena je u svaku patronu.

Uzorke urina treba najpre tretirati kompletno Xpert® reagens za transport urina prebacivanjem 4,5 ml urina u epruvetu sa reagensom za transport urina i njenim okretanjem gore-dole tri puta kako bi se pomešala. Pipeta za prenos koja je priložena uz Xpert Bladder Cancer Monitor, koristi se za prenos 4 ml tretiranog urina u komoru za uzorke u patroni.

Svi reagensi potrebni za pripremu uzorka i RT-PCR analizu, prethodno su učitan u patroni. Čelije u uzorku urina se hvataju na filteru i liziraju sonifikacijom. Otpuštena nukleinska kiselina se eluira, meša sa RT-PCR reagensima, a rastvor se prenosi u reakcionu epruvetu za RT-PCR i detekciju. Vreme do rezultata iznosi približno 90 minuta.

Xpert Bladder Cancer Monitor pruža **POZITIVNE (POSITIVE)** ili **NEGATIVNE (NEGATIVE)** rezultate testova na osnovu rezultata algoritma linerane diskriminatorne analize (LDA), koji koristi rezultate praga ciklusa (Ct) za pet iRNK ciljeva. Nije neophodno detektovati sve iRNK ciljeve za **POZITIVAN (POSITIVE)** rezultat testa.

6 Reagensi i instrumenti

6.1 Priloženi materijali



Xpert Bladder Cancer Monitor komplet sadrži dovoljno reagenasa za obradu 10 uzoraka kontrole kvaliteta i/ili uzoraka urina tretiranih kompletno Xpert reagens za transport urina (kataloški br. GXUTR-CE-30). Xpert Bladder Cancer Monitor komplet sadrži sledeće:

Xpert Bladder Cancer Monitor patrone sa integrisanim reakcionim epruvetama	10
<ul style="list-style-type: none">• Zrno 1, zrno 2 i zrno 3 (liofilizovano)• Reagens za eluciju	1 od svakog po patroni 1,5 ml po patroni
Jednokratne pipete za prenos	1 vrećica od deset komada po kompletu
CD	1 po kompletu
<ul style="list-style-type: none">• Datoteka za definiciju testa• Uputstvo za upotrebu (uputstvo za korisnika)	

Напомена

Listovi sa bezbednosnim podacima (SDS), dostupni su na www.cepheid.com ili www.cepheidinternational.com na kartici **PODRŠKA (SUPPORT)**.

Напомена

Goveđi serumski albumin (BSA) u zrnima ovog proizvoda napravljen je i proizveden isključivo od goveđe plazme poreklom iz Sjedinjenih Država. Životinjama nije davan nijedan protein preživara ili drugi proteini životinjskog porekla; životinje su prošle ante i post mortem testiranje. Tokom obrade nije bilo mešanja materijala sa drugim životinjskim materijalima.

7 Skladištenje i rukovanje

- Čuvajte Xpert Bladder Cancer Monitor patrone i reagense na temperaturi od 2–28°C.
- Nemojte otvarati poklopac patrone dok niste spremni za testiranje.
- Iskoristite patronu u roku od 30 minuta nakon otvaranja poklopca.
- Nemojte koristiti patronu koja je procurela.

8 Materijali koji su potrebni, ali nisu obezbeđeni

- Xpert Urine Transport Reagent Kit (kataloški br. GXUTR-CE-30) za obradu primarnih uzoraka urina. Komplet se sastoji od epruvete sa Xpert reagensom za transport urina i pipete za prenos.
- GeneXpert Dx instrument ili GeneXpert Infinity sistemi (kataloški broj se razlikuje u zavisnosti od konfiguracije): GeneXpert instrument, računar, skener bar-koda, priručnik za operatera.
 - Za GeneXpert Dx sistem: GeneXpert Dx verzija softvera 4.7b ili novija
 - Za GeneXpert Infinity-80 i Infinity-48s sisteme: Verzija Xpertise softvera 6.4b ili novija
- Štampač: Ako je štampač neophodan, kontaktirajte Cepheid tehničku podršku da dogovorite kupovinu preporučenog štampača.

9 Upozorenja i mere predostrožnosti

- Samo za *in vitro* dijagnostičku upotrebu.
- Svim biološkim uzorcima treba rukovati kao da su sposobni za prenos infektivnih agenasa. Svim humanim uzorcima treba rukovati uz standardne mere predostrožnosti. Smernice za rukovanje uzorcima dostupne su od strane Svetske zdravstvene organizacije ili od strane SAD Centara za kontrolu i prevenciju bolesti.
- Pridržavajte se sigurnosnih procedura vaše ustanove za rad sa hemikalijama i rukovanje biološkim uzorcima.
- Karakteristike performansi ovog testa utvrđene su tipovima uzoraka navedenim samo u Odeljku Namena. Performanse ovog testa sa drugim tipovima uzoraka ili uzorcima nisu procenjene.
- Uzorci urina moraju biti obrađeni pomoću kompleta Xpert Urine Transport Reagent Kit (kataloški br. GXUTR-CE-30).
- Nemojte otvarati Xpert Bladder Cancer Monitor patronu osim kada dodajete uzorak koji je tretiran pomoću Xpert reagensa za transport urina.
- Nemojte koristiti patronu koja vam je ispala ili koja je protrešena.
- Nemojte koristiti patronu čija je reakciona epruveta oštećena.
- Svaka jednokratna Xpert Bladder Cancer Monitor patrona koristi se za obradu jednog testa. Nemojte ponovo koristiti iskorišćene patrone.
- Pipeta za jednokratnu upotrebu se koristi za prenos jednog uzorka. Nemojte ponovo koristiti pipete za jednokratnu upotrebu.
- Ne koristite patronu ako se čini da je mokra ili ako se čini da je zaptivka poklopca polomljena.
- Nemojte postavljati nalepnicu za ID uzorka na poklopac patrone ili na nalepnicu sa bar-kodom.
- Preporučuje se dobra laboratorijska praksa, uključujući menjanje rukavica između rukovanja uzorcima pacijenata, kako bi se izbegla kontaminacija uzoraka ili agenasa.
- Sledite uputstva osoblja vaše ustanove za pravilno odlaganje iskorišćenih patrona i neiskorišćenih reagenasa u otpad. Proverite državne, teritorijalne ili lokalne propise jer se mogu razlikovati od saveznih propisa za odlaganje otpada. Materijal može pokazivati karakteristike hemijski opasnog otpada i treba ga odlagati u skladu sa odredbama za posebno odlaganje. Ustanove treba da provere njihove odredbe u vezi sa odlaganjem opasnog otpada.

10 Opasnosti od hemikalija

U skladu sa Uredbom (EZ) Br. 1272/2008 (CLP), ove materije se ne smatraju opasnim.

11 Prikupljanje uzoraka, transport i skladištenje

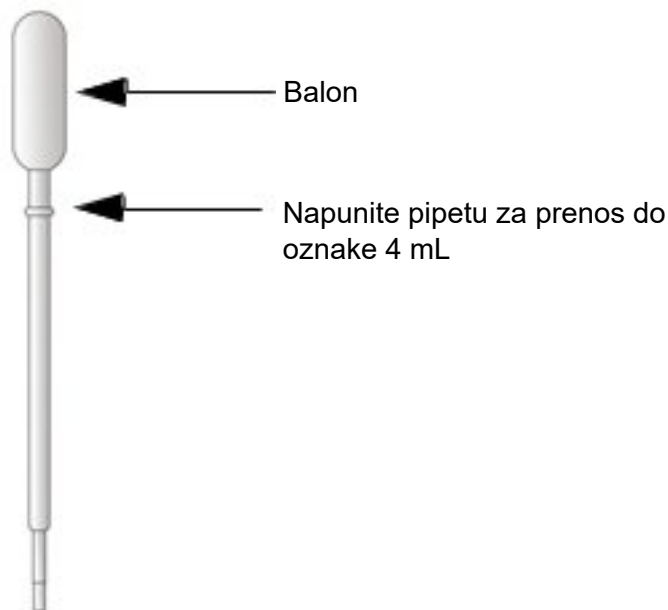
- Koristite isključivo uzorke urina koji su obrađeni pomoću kompaleta Xpert Urine Transport Reagent Kit (kataloški br. GXUTR-CE-30). Poštujte uputstva proizvođača za prikupljanje i rukovanje uzorcima urina.
- Uzorke urina treba preneti u epruvete sa Xpert reagensom za transport urina u roku od sat vremena od primarnog prikupljanja. Pre prenošenja urina u epruvetu sa Xpert reagensom za transport urina, obavezno promešajte posudu za prikupljanje urina okrenuvši je gore-dole tri puta.
- Uzorke urina koji se čuvaju u epruvetama sa Xpert reagensom za transport urina treba transportovati u laboratoriju na 2–28 °C.
- Uzorci urina u Xpert epruvetama sa reagensom za transport urina, stabilni su sedam dana na temperaturi od 2–28°C pre testiranja pomoću Xpert Bladder Cancer Monitor.

12 Postupak

12.1 Priprema patrone

Важно Započnite test u roku od 30 minuta od dodavanja uzorka u patronu.

1. Uklonite patronu iz paketa.
2. Promešajte epruvetu sa Xpert reagensom za transport urina okretanjem gore-dole tri puta.
3. Otvorite poklopac patrone.
4. Otvorite poklopac epruvete za transport.
5. Napunite uzorkom do oznake za 4 ml.
 - a) Pritisnite balon pipete za prenos.
 - b) Umetnite pipetu u epruvetu za transport.
 - c) Otpustite balon kako bi se pipeta za prenos napunila do oznake od 4 ml.
 - d) Držite preostali uzorak na 2–28 °C za slučaj da zatreba ponovno testiranje.



Slika 1. Xpert Bladder Cancer Monitor pipeta za prenos

6. Ispraznite sadržaj pipete u komoru za uzorke patrone.



Slika 2. Xpert Bladder Cancer Monitor Patrona (pogled odozgo)

7. Zatvorite poklopac patrone.

12.2 Započinjanje testa

Важно

Pre nego što započnete test, uverite se da je u softver uvezena odgovarajuća Xpert Bladder Cancer Monitor datoteka za definiciju testa (ADF).

Ovaj odeljak navodi podrazumevane korake za rukovanje GeneXpert sistemom instrumenata. Za detaljna uputstva, pogledajte *GeneXpert Dx sistemski priručnik za operatera* ili *GeneXpert Infinity sistemski priručnik za operatera*, u zavisnosti od modela koji se koristi.

Напомена

Koraci koje pratite mogu se razlikovati ako je administrator sistema promenio podrazumevani tok rada sistema.

1. Uključite GeneXpert sistem instrumenta:

- Ako koristite GeneXpert Dx instrument, prvo uključite instrument, a zatim uključite računar. Softver GeneXpert će se automatski pokrenuti ili će možda biti potrebno dvaput kliknuti na ikonu prečice za GeneXpert Dx softver na Windows® radnoj površini.
- ili
- Ako koristite GeneXpert Infinity instrument, uključite instrument. Xpertise softver će se automatski pokrenuti ili će možda biti potrebno dvaput kliknuti na ikonu prečice za Xpertise softver na Windows® radnoj površini.

2. Prijavite se na softver sistema instrumenta GeneXpert koristeći svoje korisničko ime i lozinku. U prozoru GeneXpert sistem, kliknite na **Kreiraj test (Create test)** (GeneXpert Dx) ili kliknite na **Nalozi (Orders)** i **Nalog za test (Order Test)** (Infinity). Otvara se prozor **Kreiraj test (Create Test)**.

3. Skenirajte ili unesite ID uzorka (Sample ID). Ako unosite ID uzorka (Sample ID), pobrinite se da ID uzorka (Sample ID) bude tačno unet. ID uzorka (Sample ID) je povezan sa rezultatima testa i prikazuje se u prozoru Prikaz rezultata (View Results) i svim izveštajima. Pojavljuje se dijalog Skeniraj patronu (Scan Cartridge).

4. Skenirajte bar-kod na Xpert Bladder Cancer Monitor patroni. Otvara se prozor Kreiraj test (Create Test). Korišćenjem informacija sa bar-koda, softver automatski popunjava sledeća polja: Izbor testa (Select Assay), ID serije reagensa (Reagent Lot ID), Serijski broj patrone (Cartridge SN).

5. Kliknite na **Započni test (Start Test)** (GeneXpert Dx) ili **Pošalji (Submit)** (Infinity). Ako se traži, unesite svoju lozinku.

6. Za GeneXpert Infinity sistem, patronu postavite na pokretnu traku. Patrona će se automatski ubaciti, test će se pokrenuti, a iskorišćena patrona će biti postavljena u kontejner za otpad.

ili

Za GeneXpert Dx instrument:

- a) Otvorite vrata modula instrumenta na kojima trepće zeleno svetlo i ubacite patronu.
- b) Zatvorite vrata. Test započinje i zeleno svetlo prestaje da trepće. Kada je test završen, svetlo se gasi.
- c) Sačekajte dok sistem ne otpusti bravu vrata pre nego što otvorite vrata modula. Uklonite patronu.
- d) Bacite iskorišćene patrone u odgovarajuće kontejnere za otpad u skladu sa standardnom praksom vaše ustanove. Pogledajte Odeljak 9.

13 Prikazivanje i štampanje rezultata

Ovaj odeljak navodi osnovne korake za prikazivanje i štampanje rezultata. Za detaljna uputstva o prikazivanju i štampanju rezultata, pogledajte *GeneXpert Dx sistemski priručnik za operatera* ili *GeneXpert Infinity sistemski priručnik za operatera*, u zavisnosti od instrumenta koji se koristi.

1. Kliknite na ikonu **Prikaz rezultata (View Results)** da pregledate rezultate.
2. Po završetku testa, kliknite na dugme **Izveštaj (Report)** u prozoru Prikaz rezultata (View Results) da biste pogledali i/ili generisali PDF datoteku izveštaja.

14 Kontrola kvaliteta

Ugrađene kontrole kvaliteta

Svaki test obuhvata unutrašnju kontrolu (CIC), kontrolu provere probe (PCC) i ABL1 kontrolu.

- **Cepheid unutrašnja kontrola (CIC):** CIC je Armored RNA[®] kontrola u vidu suvog zrna ubačenog u svaku patronu kako bi se detektovala inhibicija RT-PCR povezana sa uzorcima. CIC je uspešna ako su validirani kriterijumi za prihvatanje ispunjeni.
- **Kontrola provere probe (PCC):** Pre početka PCR reakcije, GeneXpert sistem instrumenata meri fluorescentni signal sa proba kako bi nadgledao rehidraciju zrna, punjenje reakcione epruvete, integritet probe i stabilnost boje. PCC je uspešna ako su ispunjeni važeći kriterijumi prihvatljivosti.
- **ABL1 kontrola:** Kontrola adekvatnosti uzorka (SAC) osigurava da uzorak sadrži ljudske ćelije i humanu RNK. Potreban je ABL1 signal da bi rezultat testa bio važeći. Negativan ABL1 ukazuje na to da uzorak ne sadrži dovoljno ljudskih ćelija ili da je uzorak postao nekvalitetan.
- **Spoljne kontrole (nije priloženo):** Spoljne kontrole treba koristiti u skladu sa lokalnim, državnim i saveznim zahtevima organizacija za akreditaciju, prema potrebi.

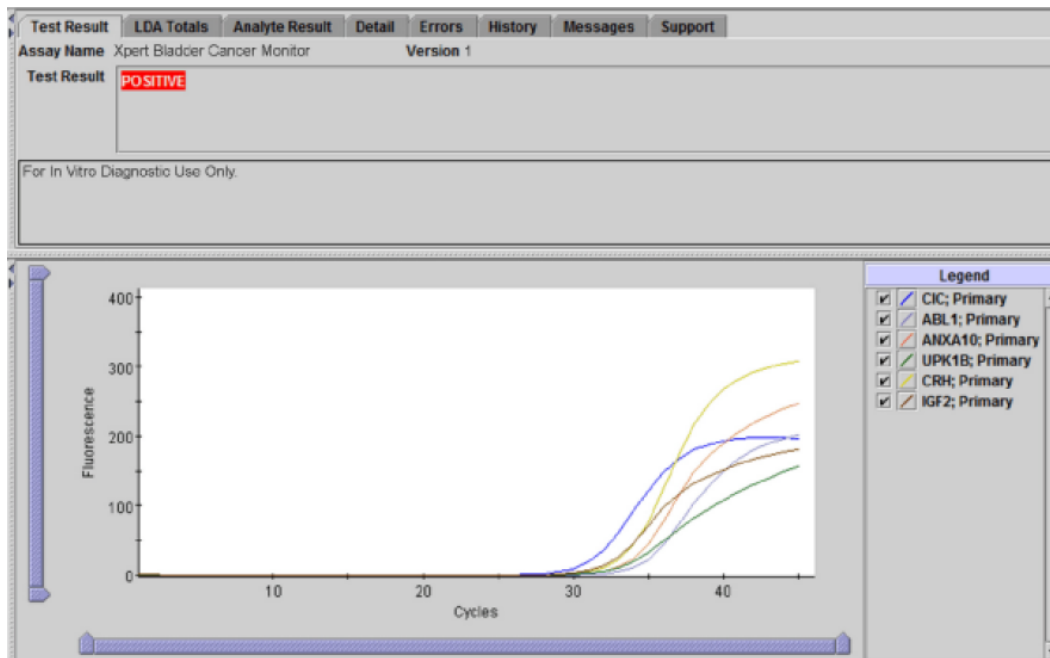
15 Tumačenje rezultata

Rezultati su tumačeni putem GeneXpert sistema instrumenata iz izmerenih fluorescentnih signala i ugrađenih algoritama za izračunavanje i biće prikazani u prozoru **Prikaz rezultata (View Results)** na karticama Rezultati testa (Test Results), Ukupan rezultat LDA (LDA Totals) i Rezultat analita (Analyte Result). Rezultat testa (Test Result), Ukupne LDA (LDA Totals) i Rezultat analita (Analyte Result) takođe su prikazani u Izveštaju testa (Test Report).

Tabela 1. Xpert Bladder Cancer Monitor reprezentativni rezultati i tumačenje

Rezultat	Tumačenje
----------	-----------

Rezultat	Tumačenje
POZITIVNO (POSITIVE) Pogledajte Slika 3 i Slika 4.	<ul style="list-style-type: none"> • Ukupna LDA (rezultat algoritma koji koristi Ct vrednosti od ABL1, ANXA10, UPK1B, CRH i IGF2) je jednaka ili veća od praga. • Ukupna LDA mora da bude unutar validnog opsega od -20 do 20. • ABL1: ABL1 Ct je unutar validnog opsega. • CIC: Nije primenjivo. Rezultati CIC se ignorišu jer ciljevi testiranja kod pozitivnih uzoraka mogu da ometaju ovu kontrolu. • PCC – USPEŠNO (PASS); svi rezultati provere probe su uspešni.
NEGATIVNO (NEGATIVE) Pogledajte Slika 5 i Slika 6	<ul style="list-style-type: none"> • Ukupna LDA je ispod praga. • ABL1: ABL1 Ct je unutar validnog opsega. • CIC: CIC Ct je unutar validnog opsega. • PCC – USPEŠNO (PASS); svi rezultati provere probe su uspešni.
NEVAŽEĆI (INVALID) Pogledajte Slika 7 i Slika 8	Prisustvo ili odsustvo ciljanih mRNK ne može biti određeno. <ul style="list-style-type: none"> • ABL1 i CIC: ABL1 Ct i/ili CIC Ct ne ispunjavaju kriterijume prihvatljivosti ili jedna ili više krivi rasta ne ispunjava kriterijume prihvatljivosti. • PCC– USPEŠNO (PASS); svi rezultati provere probe su uspešni. • Čelijski sadržaj u uzorku je suviše mali, PCR je inhibiran ili uzorak nije pravilno prikupljen.
GREŠKA (ERROR)	Prisustvo ili odsustvo ciljanih mRNK ne može biti određeno. <ul style="list-style-type: none"> • PCC NEUSPEŠNO (FAIL); svi ili jedan od rezultata probne provere je neuspešan. • Mogući razlozi za grešku su nepravilno napunjene reakcione epruvete, detektovan problem u vezi sa integritetom probe reagensa, prekoračena maksimalna ograničenja za pritisak ili je detektovana greška u poziciji ventila.
NEMA REZULTATA (NO RESULT)	Prisustvo ili odsustvo ciljanih mRNK ne može biti određeno. <ul style="list-style-type: none"> • NEMA REZULTATA (NO RESULT) znači da nije prikupljeno dovoljno podataka. Na primer, operater je zaustavio test dok je on bio u toku. • PCC – NP (nije primenjivo) (NA (not applicable)).

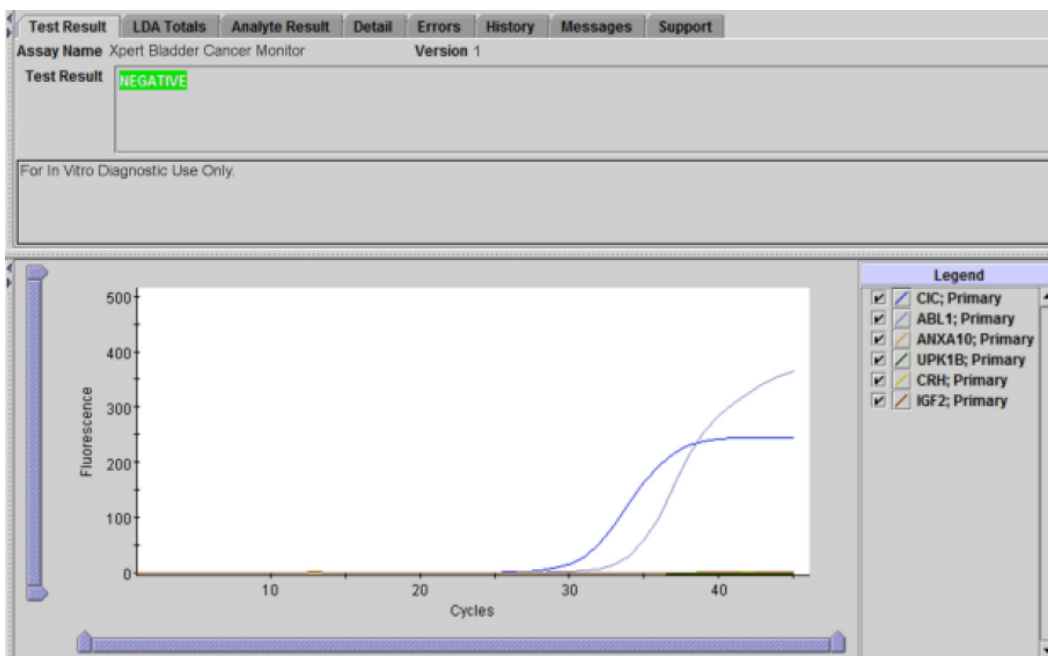


Slika 3. POZITIVAN REZULTAT

The screenshot displays the 'LDA Totals' tab of the Xpert Bladder Cancer Monitor software. It shows a table with the following data:

Category Name	Min Valid	Cutoff	Max Valid	LDA Total
LDA	-20.0000	0.5000	20.0000	0.7375

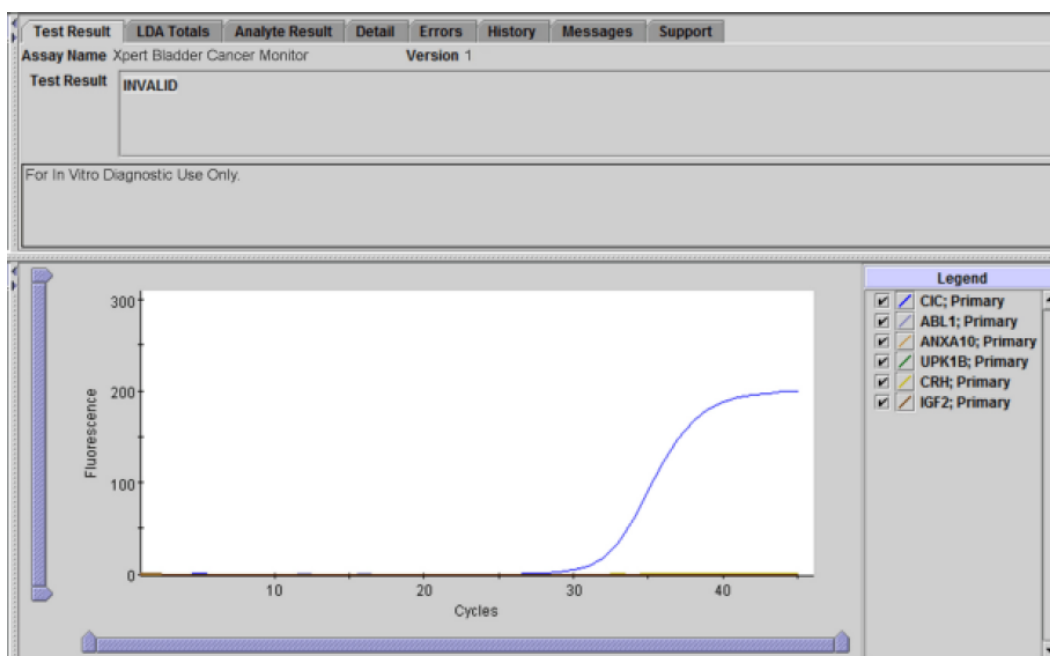
Slika 4. Ukupan rezultat LDA Total—POZITIVAN REZULTAT



Slika 5. NEGATIVAN REZULTAT

Category Name	Min Valid	Cutoff	Max Valid	LDA Total
LDA	-20.0000	0.5000	20.0000	0.0138

Slika 6. Ukupan rezultat LDA—NEGATIVAN



Slika 7. NEVAŽEĆI (INVALID)

Category Name	Min Valid	Cutoff	Max Valid	LDA Total
LDA	-20.0000	0.5000	20.0000	

Slika 8. Ukupan rezultat LDA—NEVAŽEĆI

16 Ponovljeni testovi

16.1 Postupak ponovnog testiranja

Ako je rezultat testa NEMA REZULTATA (NO RESULT), NEVAŽEĆI (INVALID) ili GREŠKA (ERROR), koristite novu patronu (nemojte ponovo koristiti patronu).

1. Izvadite novu patronu iz kompleta.
2. Pogledajte Odeljak 12.1 i Odeljak 12.2.

17 Ograničenja

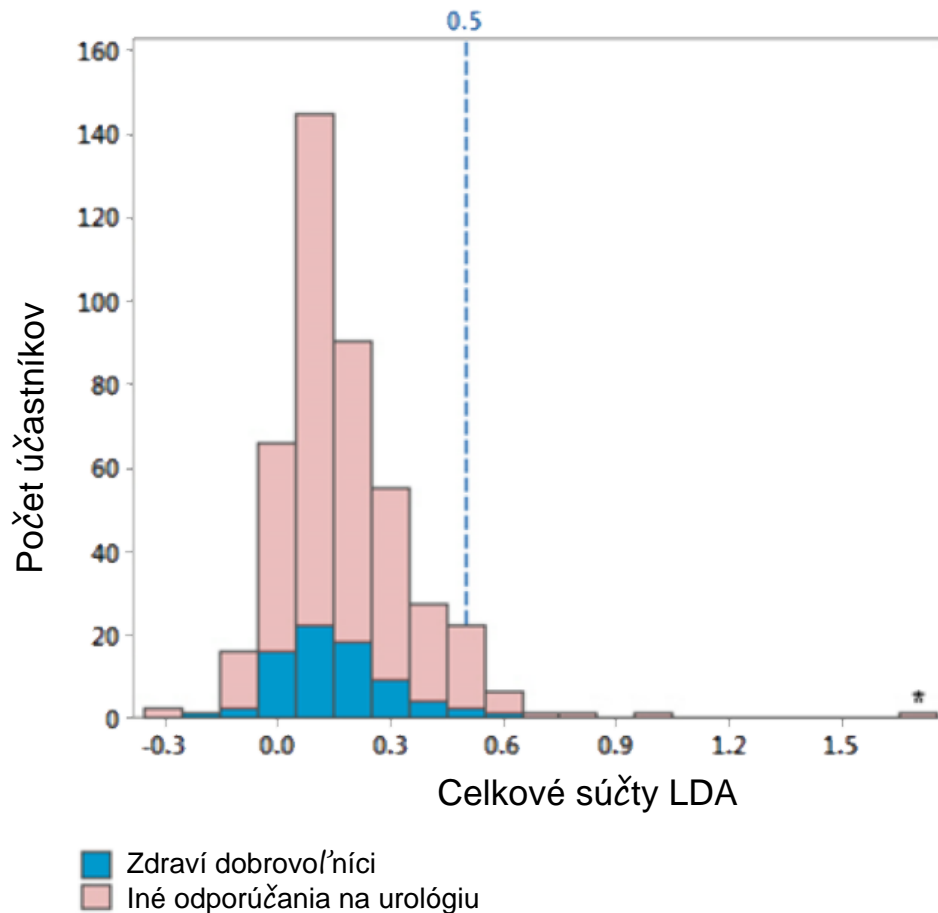
- Performanse za Xpert Bladder Cancer Monitor potvrđene su pomoću postupaka koji se nalaze u ovom pakovanju samo korišćenjem uzoraka urina koji su prikupljeni od ispitanika starosti od 30 do 96 godina. Modifikacije ovih postupaka mogu izmeniti performanse testa.
- Xpert Bladder Cancer Monitor detektuje ABL1, CRH, IGF2, UPK1B i ANXA10 iRNK u uzorcima urina. Bolesti i lekovi koji izazivaju povišene nivoe ovih iRNK u urinu, mogu dati pozitivan rezultat testa.
- Rezultate za Xpert Bladder Cancer Monitor treba tumačiti zajedno sa ostalim laboratorijskim i kliničkim podacima dostupnim lekaru.

- Pogrešni rezultati testa se mogu dogoditi prilikom nepravilnog prikupljanja uzorka, rukovanja i skladištenja ili prilikom zamene uzorka. Da bi se izbegli pogrešni rezultati, neophodno je pažljivo poštovanje uputstava u ovom pakovanju.
- Ometanje analize se može primetiti u prisustvu albumina, bilirubina, hemoglobina, pune krvi, *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, bacillus Calmette-Guerin (BCG), nitrofurantoina i fenazopiridina-HCl. Maksimalni nivoi ovih supstanci koji se tolerišu, kao što je navedeno u Tabela 7 su 2,4 g/dl za albumin, 11,25 mg/dl za bilirubin, 0,96 g/dl za hemoglobin, 1% za punu krv, 6e6 cfu/ml za *Candida albicans*, 6e5 cfu/ml za *Escherichia coli*, 6e7 cfu/ml za *Pseudomonas aeruginosa*, 5.5e6 cfu/ml za BCG, 60mg/dl za nitrofurantoin i 25,32 mg/dl za fenazopiridin-HCl.
- Mutacije ili polimorfizam u regionima vezivanja prajmera ili proba mogu dovesti do pogrešnih ali uverljivih rezultata.

18 Očekivane vrednosti

18.1 Vrednosti među zdravim dobrovoljcima i ispitanicima upućenim na urološki pregled

Xpert Bladder Cancer Monitor je izveden pomoću uzoraka urina od zdravih dobrovoljaca i ispitanika upućenih na urološki pregled bez simptoma ili istorije karcinoma mokraćne beške, kao deo analize studije specifičnosti (pogledajte takođe odeljak Specifičnost u okviru Kliničkih performansi u nastavku). Distribucija ukupnih rezultata LDA prikazana je u #unique_29/unique_29_Connect_42_fig_wr3_h4y_nkb. Presek analize je naznačen plavom tačkastom linijom.

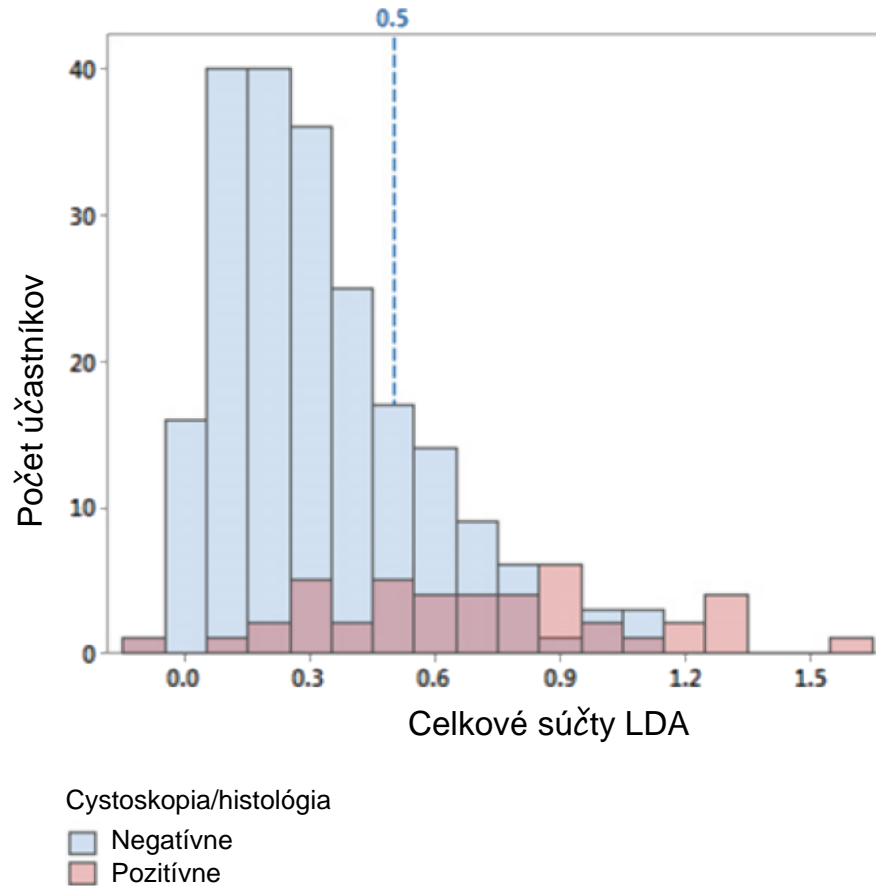


Obrázok 9. Histogram za ukupne rezultate LDA za Bladder Cancer Monitor među zdravim dobrovoljcima i drugim pacijentima upućenim na urološki pregled

*Jedan ispitanik kome je dijagnostikovano karcinom beške imao je maksimalnu ukupnu LDA (krajnje desno)

18.2 Vrednosti među pacijentima sa istorijom karcinoma mokraćne beške

Distribucija ukupnih rezultata LDA među uzorcima prikupljenim u prospektivnoj studiji od ispitanika sa početnom dijagnozom ili recidivom karcinoma mokraćne beške u toku devet meseci od uključivanja, prikazana je u #unique_31/unique_31_Connect_42_fig_wr3_h4y_nkb. (Pogledajte takođe #unique_32). Distribucija je prikazana za ispitanike koji jesu (POZ.) i nisu (NEG.) iskusili recidiv u vreme uključivanja, na osnovu rezultata cistoskopije i histologije. Presek analize je naznačen plavom tačkastom linijom.



Obrázok 10. Histogram za ukupne rezultate LDA Xpert Bladder Cancer Monitor među ispitanicima sa istorijom karcinoma mokraćne beške

19 Karakteristike performansi

19.1 Klinička performansa u poređenju sa standardnom negom

Karakteristike performansi patrona Xpert Bladder Cancer Monitor procenjene su na lokacijama u SAD-u, Kanadi i EU. Ispitanici su bili pojedinci sa postavljenom početnom dijagnozom ili recidivom karcinoma mokraćne beške u toku devet meseci pre uključivanja. Za podobne ispitanike, prikupljeni su uzorci urina za testiranje pomoću patrona Xpert Bladder Cancer Monitor. Rezultati za patrone Xpert Bladder Cancer Monitor, upoređivani su sa cistoskopijom, uz histološku potvrdu pozitivnih i sumnjivih cistoskopija. Za pacijente sa pozitivnim ili sumnjivim cistoskopijama, ali sa negativnim histološkim nalazima, smatrano je da su negativni na recidiv. Ispitanici sa pozitivnim i/ili suspektnim rezultatima cistoskopije kod kojih nije bilo histološkog nalaza isključeni su iz analiza. Inicijalno je u ovu studiju bilo uključeno ukupno 363 ispitanika, od kojih je 255 bilo podobno za uključivanje i koji su imali važeće rezultate za Xpert Bladder Cancer Monitor.

Demografski podaci za 255 ispitanika, sumirani su u Tabela 2.

Tabela 2. Sažetak demografskih podataka — Studija recidiva karcinoma mokraćne bešike

Kategorija		N(%)	
Pol	Muški	204 (80,0%)	
	Ženski	51 (20,0%)	
Rasa	Belci	244 (95,7%)	
	Latinoamerikanci	2 (0,8%)	
	Crcni ili Afroamerikanci	7 (2,7%)	
	Azijci	1 (0,4%)	
	Drugo	1 (0,4%)	
Podaci o pušenju	Trenutni pušač	46 (18,0%)	
	Bivši pušač	149 (58,4%)	
	Nikada nije pušio	60 (23,5%)	
Istorija IV terapije	Hemioterapija	71 (27,8%)	
	Imunoterapija	87 (34,1%)	
	Bez istorije lečenja	97 (38,0%)	
Starost (godine)			Srednja vrednost ± SD (opseg)
	Sveukupno	255	71,1 ± 10,8 (30-96)
	Muški	204 (80,0%)	71,4 ± 10,9 (30-93)
	Ženski	51 (20,0%)	69,7 ± 10,6 (38-96)

Sveukupno, patrona Xpert Bladder Cancer Monitor demonstrirala je osetljivost od 75,0% i specifičnost od 80,6% u odnosu na cistoskopiju/histologiju (Tabela 3). Osetljivost među tumorima visokog gradusa, bila je 84,0% [(21/25) 95% CI: 65,3-93,6]. Osetljivost među tumorima niskog gradusa, bila je 63,2% [(12/19) 95% CI: 41,0-80,9].

Tabela 3. Xpert Bladder Cancer Monitor naspram cistoskopije/histologije

	Cistoskopija/histologija			
		Poz.	Neg.	Ukupno
Xpert Bladder	Poz.	33	41	74
	Neg.	11	170	181
	Ukupno	44	211	255
		Osetljivost	75,0% (95% CI: 60,6-85,4)	
	Specifičnost	80,6% (95% CI: 74,7-85,3)		
	PPV	44,6% (95% CI: 33,8-55,9)		
	NPV	93,9% (95% CI: 89,4-96,4)		
	Tačnost	79,6% (95% CI: 74,2-84,1)		
	Prevalenca	17,3%(95% CI: 13,1-22,4)		

Xpert Bladder Cancer Monitor testovi su u 96,1% (249/259) studijskih uzoraka bili uspješni pri prvom pokušaju sa sveukupnom stopom neodređenosti od 3,9%. Neodređeni slučajevi su uključivali 6 **NEVAŽEĆIH (INVALID)** rezultata, 3 rezultata **GREŠKA (ERROR)** i jedan rezultat **NEMA REZULTATA (NO RESULT)**. Sedam od deset neodređenih slučajeva je ponovo testirano, od kojih je šest dalo važeće rezultate nakon ponovne analize. Sveukupna stopa uspešnosti analize bila je 98,5% (255/259).

19.2 Specifičnost

Pored kliničke specifičnosti od 80,6% koja je utvrđena u studiji praćenja karcinoma mokraćne beške, sprovedena je multicentrična, prospektivna studija kako bi se utvrdila specifičnost za Xpert Bladder Cancer Monitor kod zdravih dobrovoljaca i uroloških pacijenata bez prethodne istorije ili kliničkog dokaza karcinoma mokraćne beške. Inicijalno je u ovu studiju bilo uključeno ukupno 537 ispitanika, od kojih je 508 bilo podobno za uključivanje i koji su imali važeće rezultate za Xpert Bladder Cancer Monitor. Populacija pacijenata je sumirana u Tabela 4.

Tabela 4. Sažetak demografskih podataka — Xpert Bladder Cancer Monitor studija specifičnosti

Kategorija		N(%)	
Pol	Muškarci	341 (67,1%)	
	Žene	167 (32,9%)	
Istorija pušenja	Trenutni pušač	52 (10,2%)	
	Bivši pušač	196 (38,6%)	
	Nepušač	260 (51,2%)	
Istorija karcinoma	Istorija GU ^a karcinom	73 (14,4%)	
	Istorija non-GU karcinoma	32 (6,3%)	
	Bez istorije karcinoma	403 (79,3%)	
Starost (god.)		Srednja ± SD (opseg)	
	Sveukupno	508	62,1 ± 15,1 (19-91)
	Muškarci	341 (67,1%)	64,5 ± 14,9 (20-91)
	Žene	167 (32,9%)	57,2 ± 14,3 (19-89)

^a GU=genitourinarni

Sveukupna specifičnost za Xpert Bladder Cancer Monitor kod zdravih dobrovoljaca i ispitanika sa simptomima za urološku procenu bez prethodne istorije ili kliničkog dokaza karcinoma mokraćne beške, bila je 95,3% (484/508). Uzorci od 98,6% (73/74) zdravih dobrovoljaca bili su negativni na Xpert Bladder Cancer Monitor. Sažetak sveukupne specifičnosti i specifičnost po grupi, prikazana je u Tabela 5.

Tabela 5. Xpert Bladder Cancer Monitor naspram kliničkog statusa

Grupa	N	TP	FP	TN	FN	Specifičnost (%) (95% CI)
Zdravi dobrovoljci	74	NA	1	73	NA	98,6% (92,7-99,8)
Ostalo	434	NA	23	411	NA	94,7% (92,2-96,4)
Kombinovano	508	NA	24	484	NA	95,3% (93,1-96,8)

TP=tačno pozitivno, FP=lažno pozitivno, TN=tačno negativno, FN=lažno negativno. Ostalo = ispitanici koji su upućeni na urološku konsultaciju bez prethodne istorije karcinoma mokraćne beške ili kliničkog dokaza karcinoma mokraćne beške.

20 Analitičke performanse

20.1 Minimalni unos analize

Koncentracije ćelija i ABL1 iRNK, koje su visoko povezane, široko variraju u odnosu na uzorke urina. ABL1 RT-PCR daje robustne rezultate do 36,0 ciklusa. ABL1 služi kao Kontrola adekvatnosti uzorka (SAC; Sample Adequacy Control) i maksimalna dozvoljena Ct vrednost za važeći rezultat je podešena na 36,0, čime se definiše minimalni unos analize. Pomoću ovog preseka adekvatnosti uzorka sa 255 uzoraka urina, stopa neodređenosti bila je 3,9%, osetljivost je bila 75,0%, a specifičnost 80,6% (pogledajte Performanse naspram standardne nege).

Performanse analize su testirane blizu preseka adekvatnosti uzorka, a minimalna koncentracija ćelija koja je bila potrebna za ispunjavanje zahteva za adekvatnost uzorka, procenjena je sa dve ćelijske linije (SW780, ATCC® CRL-2169 i BE(2)-c, ATCC® CRL-2268). Najpre su pripremljeni blanko uzorci (n=30) dodavanjem pojedinačnih uzoraka urina do jednakih zapremina Xpert reagensa za transport urina, a filtriranjem su uklonjene endogene ćelije. Testirana su dva replikata, svaki sa dve serije reagensa za svaki uzorak urina. Svi rezultati testa bili su **NEVAŽEĆI (INVALID)** jer ABL1 nije detektovan, ili je Ct vrednost bila veća od 36,0. Preostale zapremine blanko uzoraka su zatim objedinjene i korišćene kao razblaživač za razblaženje ćelijskih linija.

Pomoću logističke regresije i testiranjem replikata od 20 pri minimumu od pet koncentracija u toku tri dana testiranja, procenjena je minimalna koncentracija ćelija koja je potrebna za dostizanje 19 od 20 replikata sa ABL1 Ct jednako ili manje od 36,0. Studija je izvedena pomoću dve različite serije Xpert Bladder Cancer Monitor, a rezultati su sumirani u Tabela 6.

Tabela 6. Minimalni unos analize za Xpert Bladder Cancer Monitor

Ćelijska linija	Procene minimalnog unosa analize (u ćelijama/ml, nekonzervirani uzorak) (Logit) (niži ili viši intervali poverenja od 95%)	
	Seriya 1	Seriya 2
SW780	13,4 (11,4-18,7)	12,4 (10,6-16,9)
BE(2)-c	42,6 (34,0-61,9)	22,5 (19,1-30,3)

20.2 Analitička specifičnost

Prajmeri i probe u patroni Xpert Bladder Cancer Monitor osmišljeni su tako da amplifikuju iRNK i izbegavaju amplifikaciju humane genomske DNK. Da bi se odredilo da li patrona Xpert Bladder Cancer Monitor amplifikuje i detektuje humanu genomsku DNK, humana genomska DNK (Promega G304A) je direktno uvedena u RT-PCR analizu pri 40 ng/ml, 400 ng/ml i 4 µg/ml. Testirano je osam replikata po koncentraciji humane genomske DNK i osam kontrola bez dodate DNK. Ct rezultati za sve ciljeve (ABL1, ANXA10, UPK1B, CRH i IGF2) bili su nula (ciljevi nisu detektovani) u svim replikatima. Ovi rezultati demonstriraju da unakrsna reaktivnost sa humanom genomskom DNK nije detektovana uz patronu Xpert Bladder Cancer Monitor. Humana genomska DNK takođe nije ometala CIC reakciju pri testiranim koncentracijama.

20.3 Ometajuće supstance

U nekliničkoj studiji pomoću Xpert Bladder Cancer Monitor, procenjeno je 26 potencijalno ometajućih supstanci, uključujući tri mikroorganizma koja mogu biti prisutna u uzorcima urina.

Kako bi se odredilo da li prisustvo potencijalno ometajućih supstanci ometa analizu, testirano je osam uzoraka sa negativnim replikatom i osam uzoraka sa pozitivnim replikatom po supstanci. Rastvori potencijalno ometajućih supstanci su pripremljeni i testirani pri koncentracijama jednakim ili većim od onih u Tabela 7, u kojoj je za svaku supstancu navedena maksimalna koncentracija koja se toleriše. Svi pojedinačni uzorci su sačuvani tako što su dodati jednakoj zapremini Xpert reagensa za transport urina i potom kombinovani kako bi se dobili i negativni i pozitivni skupovi. Supstance i mikroorganizmi su potom razblaženi u negativne i pozitivne skupove za analizu.

Dejstvo svake potencijalno ometajuće supstance na pozitivne i negativne replikate procenjeno je poređenjem ukupnog rezultata LDA dobijenog u prisustvu supstance sa ukupnim rezultatom LDA iz kontrola u kojima nema supstance.

Od 26 potencijalno ometajućih supstanci, dva mikroorganizma koji su dali **NEVAŽEĆI (INVALID)** rezultat testa bili su *Pseudomonas aeruginosa* pri koncentraciji od 6e8 cfu/ml i *Candida albicans* pri koncentraciji od 6e7 cfu/ml. Dve supstance, nitrofurantoin (pri 75 mg/dl) i fenazopiridin-HCl (pri 33,75 mg/dl), dali su rezultate **GREŠKA (ERROR)**. Šest supstanci je dalo statistički značajna inhibitorna dejstva na ukupan rezultat LDA, koji su bili više od dve standardne

devijacije udaljeni od kontrolne srednje vrednosti: Albumin (pri 3 g/dl), hemoglobin (pri 1,2 g/dl), *Escherichia coli* (pri 6e6 cfu/ml), bilirubin (pri 15 mg/dl), Bacillus Calmette-Guerin (BCG) (pri 2,2e7 cfu/ml) i puna krv (pri 1,5%). Za ove supstance, urađena je titracija i određene su maksimalne koncentracije koje se tolerišu, a navedene su u Tabela 7.

Tabela 7. Testirane supstance i maksimalne koncentracije koje se tolerišu

Analit	Test koncentracija*	
	(SI jedinice)	(Konvencionalne jedinice)
Mogući sastojci urina		
Albumin	30 g/l	2,4 g/dl
Askorbinska kiselina (vitamin C)	342 µmol/l	6 mg/dl
Bilirubin (nekonjugovani)	192,4 µmol/l	11,25 mg/dl
Kofein	308 µmol/l	598 µg/l
Etanol	21,7 mmol/l	100 mg/dl
Glukoza	6,7 mmol/l	120 mg/dl
Hemoglobin	12 g/l	0,96 g/dl
Leukociti	n/a	1e5/ml
Mokraćna kiselina	0,5 mmol/l	9 mg/dl
Natrijum-hlorid	128,3 mmol/l	750 mg/dl
Nikotin	6,2 µmol/l	100,6 µg/dl
Puna krv	n/a	1% z/z
Mogući mikrobiološki kontaminanti		
<i>Candida albicans</i>	n/a	6e6 cfu/ml
<i>Escherichia coli</i>	n/a	6e5 cfu/ml
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	n/a	6e7 cfu/ml
Terapijska sredstva		
Acetaminofen	199 µmol/l	30 µg/ml
Bacillus Calmette-Guerin (BCG)	n/a	5,5e6 cfu/ml
Doksiciklin	67,5 µmol/l	3 mg/dl
Mitomycin C	448,7 µmol/l	15 mg/dl
Acetilsalicilna kiselina	3,62 mmol/l	65,2 mg/dl
Tiotepa	1,7 mmol/l	32,6 mg/dl
Ampicilin	152 µmol/l	1,72 mg/dl
Doksorubicin-HCl	1,1 mmol/l	64,3 mg/dl
Nitrofurantoin	2,5 mmol/l	60 mg/dl
Fenazopiridin-HCl	1,0 mmol/l	25,32 mg/dl
Trimetoprim	2,1 mmol/l	60 mg/dl
*Koncentracije za nekonzervirani (uredan) urin		

20.4 Prenošenje kontaminacije

Sprovedena je studija da bi se demonstriralo da GeneXpert samostalne patrone za jednokratnu upotrebu svode prenos kontaminacije na minimum sa visoko pozitivnih uzoraka nakon kojih sledi ciklus negativnih uzoraka u istom GeneXpert modulu. Studija se sastojala od negativnog uzorka obrađenog u istom GeneXpert modulu, odmah nakon visoko pozitivnog uzorka karcinoma mokraćne bešike. Visoko pozitivan uzorak se sastojao od ćelijskih linija SW780 (ATCC® CRL-2169) pri 1,5e5 ćelija/ml i BE(2)-c (ATCC® CRL-2268) pri 2,5e4 ćelija/ml, u 50% Xpert reagensu za transport urina i 50% sintetičkom pozadinskom urinu. Šema testiranja ponovljena je 43 puta pomoću jednog GeneXpert modula za ukupno 21 visoko pozitivan uzorak i 22 negativna uzorka. Svih 21 visoko pozitivnih uzoraka je tačno prijavljeno kao **POZITIVNO (POSITIVE)**. Dvadeset jedan negativan uzorak je tačno prijavljen kao **NEGATIVNO (NEGATIVE)**, a jedan negativan uzorak je prijavljen kao **NEVAŽEĆI (INVALID)**, jer je Ct vrednost CIC bila izvan važećeg opsega.

20.5 Reproducibilnost analize

Reproducibilnost za patronu Xpert Bladder Cancer Monitor procenjena je pomoću panela od pet uzoraka, pripremljenih u pozadinskom matriksu 50% Xpert reagensu za transport urina i 50% urina i obuhvatala je prijavljeni opseg za LDA (Linear Discriminant Analysis, linearna diskriminatorska analiza). Dva operatera na svakoj od tri studijske lokacije, testirala su jedan panel od pet uzoraka u toku devet dana testiranja (pet uzoraka x devet dana x dva operatera x dva replikata x tri lokacije). Korišćene su tri serije Xpert Bladder Cancer Monitor patrona na svakoj od tri test lokacije. Xpert Bladder Cancer Monitor izveden je u skladu sa postupkom za izvođenje za Xpert Bladder Cancer Monitor.

Reproducibilnost za patronu Xpert Bladder Cancer Monitor procenjena je u smislu ukupnog rezultata LDA za svaki uzorak, u odnosu na očekivane vrednosti. Srednja, standardna devijacija (SD) i koeficijent varijacije (CV) između lokacija, između serija, između dana, između operatera i u okviru analiza za svakog člana panela, prikazani su u Tabela 8.

Tabela 8. Sažetak podataka reproducibilnosti

Očekivani ukupni rezultat LDA	Aktuelno (95% CI)	N	Lokacija/ Instrument		Serija		Dan		Operater/ ciklus		Unutar ciklusa		Ukupno	
			SD	(%) ^a	SD	(%) ^a	SD	(%) ^a	SD	(%) ^a	SD	(%) ^a	SD	CV
-0,01	0,00 (-0,03, 0,03)	108	0,00	0,00	0,01	44,3	0,00	0,0	0,00	0,0	0,01	55,7	0,02	19,06
0,32	0,35 (0,16, 0,54)	108	0,00	0,00	0,04	16,8	0,03	12,7	0,02	6,0	0,08	64,5	0,10	0,28
0,57	0,60 (0,47, 0,73)	108	0,00	0,00	0,04	47,7	0,01	2,8	0,00	0,0	0,05	49,5	0,06	0,11
0,62	0,69 (0,49, 0,89)	108	0,00	0,00	0,06	35,7	0,00	0,0	0,04	16,2	0,07	48,1	0,10	0,15
1,27	1,28 (1,13, 1,43)	108	0,00	0,00	0,07	72,0	0,00	0,1	0,00	0,0	0,04	27,9	0,08	0,06

^a (%) je doprinos varijanse komponente u ukupnom CV.

21 Reference

1. Burger M et al, Epidemiology and Risk Factors of Urothelial Bladder Cancer. Eur Urol 63 (2013) 234-241.
2. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer Statistics, 2015. CA: Cancer J Clin, 2015, 65(1): 5-29.

3. Hollenbeck BK, Dunn RL, Ye Z, Hollingsworth JM, Skolarus TA, Kim SP, Montie JE, Lee CT, Wood DP Jr, Miller DC. Delays in diagnosis and bladder cancer mortality. *Cancer* 2010, 116(22):5235-42.

22 Lokacije sedišta kompanije Cepheid

Sedišta kompanije

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA













Telefon: + 1 408 541 4191
Faks: + 1 408 541 4192
www.cepheid.com







Sedišta u Evropi

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Telefon: + 33 563 825 300
Faks: + 33 563 825 301
www.cepheidinternational.com

24 Tabela simbola

Simbol	Značenje
	Kataloški broj
	<i>In vitro</i> dijagnostičko medicinsko sredstvo
	CE oznaka – Evropska usklađenost
	Ne koristiti ponovo
	Oprez
	Rok upotrebe
	Serijski kod
	Pogledajte uputstvo za upotrebu
	Upozorenje
	Proizvođač
	Zemlja proizvodnje
	Sadrži dovoljno za <i>n</i> testova

Simbol	Značenje
	Kontrola
	Ograničenje temperature
	Ovlašćeni predstavnik u Evropskoj zajednici
	Biološki rizici
	Ovlašćeni predstavnik u Švajcarskoj
	Uvoznik



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Telefon: + 1 408 541 4191 Faks: + 1 408 541 4192 www.cepheid.com



Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Telefon: + 33 563 825 300 Faks: + 33 563 825 301



Cepheid Switzerland GmbH
Zürcherstrasse 66
Postfach 124, Thalwil
CH-8800
Switzerland



Cepheid Switzerland GmbH
Zürcherstrasse 66
Postfach 124, Thalwil
CH-8800
Switzerland



25 Istorija revizija

Odeljak	Opis promene
Tabela simbola	Dodati simboli za CH REP i uvoznika i definicije u tabeli simbola. Dodate informacije o CH REP i uvozniku sa adresom u Švajcarskoj.
Istorija revizija	Tabela sa istorijom revizija je ažurirana.