

Xpert[®] Bladder Cancer Monitor

REF GXBLAD-CM-CE-10

Instrucciones de uso

IVD CE

Declaraciones sobre marcas comerciales, patentes y derechos de propiedad intelectual

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[®], el logotipo de Cepheid, GeneXpert[®] y Xpert[®] son marcas comerciales de Cepheid, registradas en los EE. UU. y otros países.

Las restantes marcas comerciales pertenecen a sus respectivos propietarios.

LA COMPRA DE ESTE PRODUCTO OTORGA AL COMPRADOR EL DERECHO INTRANSFERIBLE DE UTILIZARLO SEGÚN ESTAS INSTRUCCIONES DE USO. NO SE OTORGA NINGÚN OTRO DERECHO DE FORMA EXPRESA, IMPLÍCITA O POR IMPEDIMENTO LEGAL. LA COMPRA DE ESTE PRODUCTO TAMPOCO OTORGA NINGÚN DERECHO DE REVENTA.

© 2016-2023 Cepheid.

Consulte el Historial de revisiones para obtener una descripción de los cambios.

Xpert Bladder Cancer Monitor

Solo para uso diagnóstico *in vitro*.

1 Nombre patentado

Xpert Bladder Cancer Monitor®

2 Denominación común o habitual

Xpert Bladder Cancer Monitor

3 Indicaciones

La prueba Xpert Bladder Cancer Monitor realizada en los sistemas GeneXpert® de Cepheid, es una prueba diagnóstica cualitativa *in vitro* concebida para hacer un seguimiento de la recaída del cáncer de vejiga en pacientes adultos previamente diagnosticados de cáncer de vejiga. La prueba utiliza una muestra de orina espontánea y mide la concentración de cinco ARNm diana (ABL1, CRH, IGF2, UPK1B y ANXA10) mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) en tiempo real. La prueba Xpert Bladder Cancer Monitor está indicada como ayuda a la evaluación clínica estándar en la monitorización de recurrencia de cáncer de vejiga en pacientes adultos previamente diagnosticados con cáncer de vejiga y debe utilizarse junto con otras mediciones clínicas para valorar la recurrencia de la enfermedad.

4 Resumen y explicación

El cáncer urotelial de vejiga (CUV) es el séptimo cáncer más prevalente entre hombres y el número diecisiete más prevalente entre las mujeres de todo el mundo.¹ El CUV es más prevalente en los países desarrollados y es el cuarto y el noveno cáncer más prevalente en hombres y mujeres, respectivamente, de los países industrializados. El 75 % de los CUV recién diagnosticados son cánceres no músculo-invasivos, mientras que el 25 % de los diagnósticos restantes son músculo-invasivos, que requieren intervenciones radicales.¹ La frecuencia de los CUV, combinada con la más alta tasa de recaída de todos los cánceres, supone una enorme carga de costos para los sistemas sanitarios. La incidencia de los CUV ha disminuido en determinados países y se piensa que dicha disminución está asociada a un descenso del uso de tabaco y a la mejora de la higiene industrial en profesiones de alto riesgo. No obstante, se cree que la carga mundial está aumentando principalmente en los países en vías de desarrollo, sobre todo en China, donde el tabaquismo es prevalente y la población es alta. La tasa de prevalencia de los CUV es la más alta de todos los cánceres urológicos.¹ En EE. UU., la incidencia del cáncer de vejiga sigue aumentando en la población de más edad: los cálculos más recientes arrojan una cifra de más de 74 000 casos en 2015. Además, en EE. UU. hay más de 500 000 pacientes que padecen cáncer de vejiga.² En la Unión Europea (UE), la tasa de incidencia estandarizada respecto a la edad es de 27 por 100 000 en el caso de los hombres y de 6 por 100 000 en el de las mujeres. La incidencia, la prevalencia y la mortalidad varía entre regiones y países.¹ El cáncer de vejiga afecta mayoritariamente a personas de más de 60 años en Estados Unidos y Europa.² Las tasas de incidencia en hombres son casi cuatro veces superiores a las de las mujeres, y son más altas entre las personas de raza blanca.²

Por lo general, el cáncer de vejiga cursa con hematuria microscópica o macroscópica indolora, que es evidente en aproximadamente el 80-90 % de los pacientes diagnosticados de cáncer de vejiga. Las personas que se vean inicialmente con la enfermedad avanzada es más probable que experimenten otros síntomas, como dolor dorsal o pélvico, además de la hematuria. La presentación clínica de la mayoría de los pacientes no muestra anomalías, por lo que el diagnóstico requiere pruebas más invasivas.

El cáncer de vejiga tiene la tasa de recaída más alta de todos los cánceres, y a menudo alcanza el 70 % en los cinco años posteriores al tratamiento satisfactorio. Aunque la mayoría de los pacientes con cáncer de vejiga puede tratarse satisfactoriamente con un tratamiento que respeta el órgano, la mayoría experimentará una recaída o una progresión. Esta alta tasa de recaída o progresión requiere un seguimiento estrecho y preciso a fin de obtener un diagnóstico y un tratamiento precoces; dicho seguimiento mejora enormemente la supervivencia.³

En la actualidad hay una necesidad de soluciones analíticas que mejoren la sensibilidad y reduzcan el tiempo necesario para obtener los resultados para la vigilancia de pacientes con antecedentes de cáncer de vejiga. La prueba utiliza los sistemas GeneXpert de Cepheid para medir la expresión de cinco dianas de ARNm en una muestra de orina evacuada en un cartucho autónomo. Esta solución, rápida y de fácil uso, requiere menos de dos minutos de tiempo de manipulación, con un tiempo aproximado total hasta la obtención del resultado de 90 minutos.

5 Principio del procedimiento

Los sistemas del instrumento GeneXpert (GX) automatizan e integran el procesamiento de muestras, la amplificación de ácidos nucleicos y la detección de las secuencias diana en muestras simples o complejas mediante ensayos de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real y de PCR con transcriptasa inversa (RT-PCR) en tiempo real. Los sistemas constan de un instrumento, un ordenador personal y software precargado para realizar pruebas y ver los resultados. Los sistemas requieren el uso de cartuchos desechables de un solo uso que contengan los reactivos para la PCR y alojen el proceso de la PCR. Como los cartuchos son autónomos y las muestras nunca entran en contacto con las piezas de trabajo de los módulos del instrumento, el riesgo de contaminación cruzada entre muestras es mínimo. Para obtener una descripción completa del sistema, consulte el *GeneXpert Dx System Operator Manual* (Manual del usuario del GeneXpert Dx System) o el *GeneXpert Infinity System Operator Manual* (Manual del usuario del GeneXpert Infinity System).

Xpert Bladder Cancer Monitor incluye reactivos para la detección de cinco dianas de ARNm (ABL1, ANXA10, UPK1B, CRH e IGF2). El ABL1 sirve como control de adecuación de la muestra (SAC). El ABL1 asegura que la muestra contiene células humanas y ARN humano. Para que la prueba arroje un resultado válido es necesaria una señal de ABL1 positiva. Se incluye un control de comprobación de la sonda (PCC), que comprueba la rehidratación de los reactivos, el llenado del tubo de PCR en el cartucho, la integridad de la sonda y la estabilidad de los colorantes. Cada cartucho incluye un control interno de Cepheid (CIC) diseñado para detectar la inhibición asociada a la muestra de la RT-PCR en tiempo real.

Las muestras de orina deben tratarse primeramente con el kit de reactivo de transporte de orina Xpert[®], transfiriendo 4,5 ml de orina al tubo de reactivo de transporte de orina e invirtiendo este tres veces para mezclar su contenido. La pipeta de transferencia suministrada con la prueba Xpert Bladder Cancer Monitor se utiliza para transferir 4 ml de la orina tratada a la cámara de muestras del cartucho.

Todos los reactivos requeridos para la preparación de muestras y el análisis por RT-PCR están precargados en el cartucho. Las células de la muestra de orina se capturan en un filtro y se someten a lisis mediante ultrasonidos. El ácido nucleico liberado se eluye y se mezcla con los reactivos de RT-PCR secos, y la solución se transfiere al tubo de reacción para la RT-PCR y la detección. El resultado se obtiene en unos 90 minutos.

La prueba Xpert Bladder Cancer Monitor arroja un resultado **POSITIVO (POSITIVE)** o **NEGATIVO (NEGATIVE)** basado en los resultados de un algoritmo de análisis lineal discriminante (LDA) que utiliza los resultados de umbral de ciclo (Ct) de las cinco dianas de ARNm. Para obtener un resultado **POSITIVO (POSITIVE)** en la prueba no es necesario detectar todas las dianas de ARNm.

6 Reactivos e instrumentos

6.1 Materiales suministrados

- ▽ El kit de la prueba Xpert Bladder Cancer Monitor contiene reactivos suficientes para procesar 10 muestras de control de calidad o de orina tratada con el kit de reactivo de transporte de orina Xpert (n.º de catálogo GXUTR-CE-30). El kit de la prueba Xpert Bladder Cancer Monitor contiene lo siguiente:

Cartuchos de la prueba Xpert Bladder Cancer Monitor con tubos de reacción integrados	10
<ul style="list-style-type: none"> • Microesfera 1, microesfera 2 y microesfera 3 (liofilizadas) • Reactivo de elución 	<p>1 de cada por cartucho 1,5 ml por cartucho</p>
Pipetas de transferencia desechables	1 bolsa de diez por kit
CD	1 por kit
<ul style="list-style-type: none"> • Archivo de definición del ensayo • Instrucciones de uso (prospecto) 	

Nota Las fichas de datos de seguridad (FDS) están disponibles en el apartado **ASISTENCIA (SUPPORT)** de www.cephheid.com o www.cephheidinternational.com.

Nota La albúmina sérica bovina (BSA) del interior de las microesferas de este producto se obtuvo y se fabricó exclusivamente a partir de plasma bovino originario de Estados Unidos. Los animales no fueron alimentados con proteínas de rumiantes ni con otras proteínas animales; los animales superaron las pruebas ante y post mórtem. Durante el procesamiento, no hubo mezcla del material con otros materiales de origen animal.

7 Conservación y manipulación

- Conserve los cartuchos y los reactivos de la prueba Xpert Bladder Cancer Monitor a una temperatura de 2-28 °C.
- No abra la tapa del cartucho hasta el momento de realizar la prueba.
- Utilice el cartucho antes de que transcurran 30 minutos después de abrir la tapa.
- No utilice cartuchos que presenten fugas.

8 Materiales requeridos pero no suministrados

- Xpert Urine Transport Reagent Kit (n.º de catálogo # GXUTR-CE-30) para el tratamiento de las muestras primarias de orina. El kit consta de un tubo de reactivo de transporte de orina Xpert y una pipeta de transferencia.
- Instrumento GeneXpert Dx o sistemas GeneXpert Infinity (el número de catálogo varía según la configuración): Instrumento GeneXpert, ordenador, lector de códigos de barras y manual del operador.
 - Para el sistema GeneXpert Dx: Software GeneXpert Dx versión 4.7b o superior
 - Para los sistemas GeneXpert Infinity-80 e Infinity-48s: Software Xpertise versión 6.4b o superior
- Impresora: Si se requiere una impresora, póngase en contacto con el servicio técnico de Cepheid para organizar la compra de una impresora recomendada.

9 Declaraciones de atención y precaución

- *Solo para uso diagnóstico in vitro.*
- Todas las muestras biológicas deberán tratarse como transmisores potenciales de agentes infecciosos. Todas las muestras humanas deberán tratarse con las medidas de precaución habituales. Las directrices para la manipulación de muestras pueden obtenerse a través de la Organización Mundial de la Salud o de los Centros para el control y la prevención de enfermedades de Estados Unidos.
- Siga los procedimientos de seguridad de su centro para trabajar con productos químicos y manipular muestras biológicas.
- La eficacia diagnóstica de esta prueba se ha determinado solamente con el tipo de muestra especificado en el apartado Indicaciones. No se ha evaluado la eficacia de esta prueba con otros tipos de muestra.
- Las muestras de orina deben tratarse con el Xpert Urine Transport Reagent Kit (n.º de catálogo # GXUTR-CE-30).
- No abra un cartucho de la prueba Xpert Bladder Cancer Monitor excepto al añadir muestra tratada con el reactivo de transporte de orina Xpert.
- No utilice un cartucho que se haya caído o agitado.
- No utilice un cartucho que tenga un tubo de reacción dañado.
- Cada cartucho de un solo uso de la prueba Xpert Bladder Cancer Monitor se utiliza para procesar una sola prueba. No vuelva a utilizar los cartuchos usados.

- La pipeta desechable de un solo uso se utiliza para transferir una sola muestra. No vuelva a utilizar las pipetas desechables usadas.
- No utilice cartuchos que parezcan mojados o que tengan el precinto de la tapa roto.
- No coloque la etiqueta de ID de la muestra en la tapa del cartucho ni sobre la etiqueta del código de barras.
- Para evitar la contaminación de las muestras o los reactivos, se recomienda seguir las buenas prácticas de laboratorio, lo que incluye el cambio de guantes entre las manipulaciones de muestras de pacientes.
- Consulte con el personal de residuos medioambientales de su centro el procedimiento correcto de eliminación de cartuchos utilizados y de reactivos sin utilizar. Compruebe la normativa regional, comunitaria y local, ya que podría diferir de la normativa nacional de eliminación. El material puede presentar características de residuos peligrosos y necesitar requisitos de eliminación específicos. Los centros deben consultar sus requisitos de eliminación de residuos peligrosos.

10 Peligros químicos

De acuerdo con el reglamento (CE) n.º 1272/2008 (CLP), este material no se considera peligroso.

11 Recogida, transporte y conservación de muestras

- Utilice únicamente muestras de orina tratadas con el Xpert Urine Transport Reagent Kit (n.º de catálogo GXUTR-CE-30). Siga las instrucciones del fabricante para la recogida y la manipulación de muestras de orina.
- Las muestras de orina deberán transferirse a los tubos de reactivo de transporte de orina Xpert en la hora posterior a la recogida primaria. Antes de transferir la orina al tubo de reactivo de transporte de orina Xpert, asegúrese de que el recipiente de recogida de orina se haya invertido tres veces para mezclar su contenido.
- Las muestras de orina conservadas en los tubos de reactivo de transporte de orina Xpert deberán transportarse al laboratorio a 2-28 °C.
- Las muestras de orina contenidas en los tubos de reactivo de transporte de orina Xpert se mantendrán estables un máximo de siete días a 2-28 °C antes de su análisis con la prueba Xpert Bladder Cancer Monitor.

12 Procedimiento

12.1 Preparación del cartucho

Importante Inicie la prueba antes de que transcurran 30 minutos desde que añadió la muestra al cartucho.

1. Saque el cartucho del envase.
2. Invierta el tubo de reactivo de transporte de orina Xpert tres veces para mezclar su contenido.
3. Abra la tapa del cartucho.
4. Abra la tapa del tubo de transporte.
5. Llénelo con muestra hasta la marca de 4 ml.
 - a) Comprima el bulbo de la pipeta de transferencia.
 - b) Introduzca la pipeta en el tubo de transporte.
 - c) Suelte el bulbo para llenar la pipeta de transferencia hasta la marca de 4 ml.
 - d) Conserve la muestra restante a 2-28 °C para el caso de que haya que repetir la prueba.

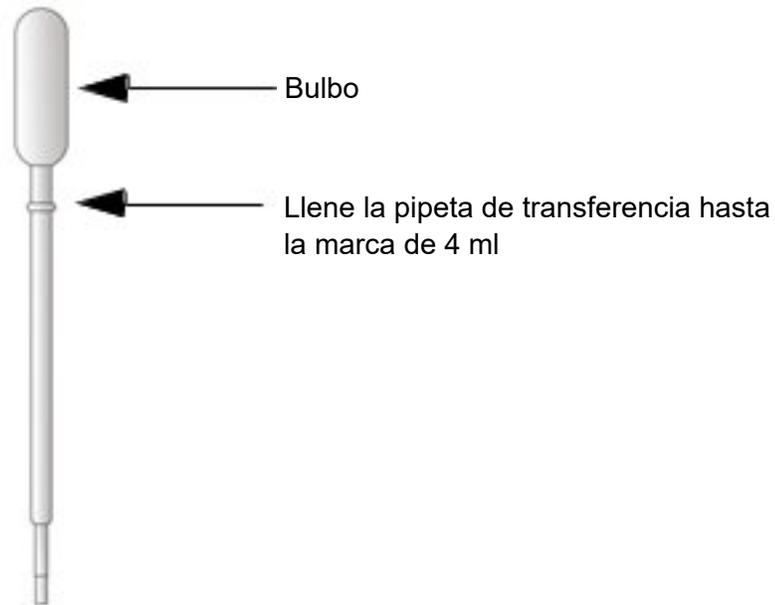


Figura 1. Pipeta de transferencia de la prueba Xpert Bladder Cancer Monitor

6. Vacíe el contenido de la pipeta en la cámara de muestras del cartucho.



Figura 2. Cartucho de la prueba Xpert Bladder Cancer Monitor (vista superior)

7. Cierre la tapa del cartucho.

12.2 Inicio de la prueba

Importante

Antes de iniciar la prueba, asegúrese de que se haya importado al software el archivo de definición del ensayo (ADF) de la prueba Xpert Bladder Cancer Monitor.

Este apartado enumera los pasos predeterminados para utilizar el sistema GeneXpert. Para ver instrucciones detalladas, consulte el *GeneXpert Dx System Operator Manual (Manual del operador del sistema GeneXpert Dx)* o el *GeneXpert Infinity System Operator Manual (Manual del operador del sistema GeneXpert Infinity)*, según el modelo que se esté utilizando.

Nota Los pasos que debe seguir pueden ser diferentes si el administrador del sistema cambió el flujo de trabajo predeterminado del sistema.

1. Encienda el sistema GeneXpert:
 - Si está utilizando el instrumento GeneXpert Dx, encienda primero el instrumento y, a continuación, encienda el ordenador. El software GeneXpert se iniciará automáticamente o podría ser necesario hacer doble clic en el icono de acceso directo del software GeneXpert Dx en el escritorio de Windows®.
 - o
 - Si está utilizando el instrumento GeneXpert Infinity, ponga en marcha el instrumento. El software Xpertise se ejecutará automáticamente o puede requerir que se haga doble clic en el icono del acceso directo del software Xpertise en el escritorio de Windows®.
2. Inicie sesión en el software del sistema GeneXpert con su nombre de usuario y su contraseña. En la ventana del sistema GeneXpert, haga clic en **Crear prueba (Create Test)** (GeneXpert Dx), o en **Solicitudes (Orders)** y **Solicitar prueba (Order Test)** (Infinity). Se abre la ventana **Crear prueba (Create Test)**.
3. Escanee o escriba la Id. muestra (Sample ID). Si escribe la Id. muestra (Sample ID), asegúrese de escribirla correctamente. La Id. muestra (Sample ID) se asocia a los resultados del ensayo, y se muestra en la ventana Ver resultados (View Results) y en todos los informes. Aparecerá el cuadro de diálogo Escanear cartucho (Scan Cartridge).
4. Escanee el código de barras del cartucho de la prueba Xpert Bladder Cancer Monitor. Aparecerá la ventana Crear prueba (Create Test). El software utiliza la información del código de barras para rellenar automáticamente los cuadros de los campos siguientes: Seleccionar ensayo (Select Assay), Id. del lote de reactivo (Reagent Lot ID) y N° de serie del cartucho (Cartridge SN).
5. Haga clic en **Iniciar prueba (Start Test)** (GeneXpert Dx) o en **Enviar (Submit)** (Infinity). Introduzca su contraseña si se le solicita.
6. En el sistema GeneXpert Infinity, coloque el cartucho en la cinta transportadora. El cartucho se cargará automáticamente, se realizará la prueba y el cartucho usado se colocará en el recipiente de residuos.
 - o
 - En el instrumento GeneXpert Dx:
 - a) Abra la puerta del módulo del instrumento que tiene la luz verde intermitente y cargue el cartucho.
 - b) Cierre la puerta. La prueba se inicia y la luz verde deja de parpadear. Una vez finalizada la prueba, la luz se apaga.
 - c) Espere hasta que el sistema desbloquee la puerta del módulo antes de abrirla. Retire el cartucho.
 - d) Elimine los cartuchos usados en los recipientes de residuos de muestras adecuados, de acuerdo con las prácticas habituales de su centro. Consulte Apartado 9.

13 Visualización e impresión de los resultados

Este apartado describe los pasos básicos para ver e imprimir los resultados. Para obtener instrucciones más detalladas sobre cómo ver e imprimir los resultados, consulte el *GeneXpert Dx System Operator Manual (Manual del operador del sistema GeneXpert Dx)* o el *GeneXpert Infinity System Operator Manual (Manual del operador del sistema GeneXpert Infinity)*, dependiendo del instrumento utilizado.

1. Haga clic en el icono **Ver resultados (View Results)** para ver los resultados.
2. Una vez finalizado el ensayo, haga clic en el botón **Informe (Report)** de la ventana Ver resultados (View Results) para ver o generar un archivo de informe en formato PDF.

14 Control de calidad

Controles de calidad integrados

Cada prueba incluye un control interno (CIC), un control de comprobación de la sonda (PCC) y un control de ABL1.

- **Control interno de Cepheid (CIC):** El CIC es un control de Armored RNA® en forma de microesfera seca incluida en cada cartucho para detectar la inhibición asociada a la muestra de la RT-PCR. El CIC se considera superado si cumple los criterios de aceptación validados.
- **Control de comprobación de la sonda (PCC):** Antes de iniciar la PCR, el sistema GeneXpert mide la señal de fluorescencia de las sondas para monitorizar la rehidratación de las microesferas, el llenado del tubo de reacción, la

integridad de las sondas y la estabilidad de los colorantes. El PCC se considera superado si cumple los criterios de aceptación validados.

- **Control de ABL1:** Este control de adecuación de la muestra (SAC) asegura que la muestra contenga células y ARN humanos. Para que la prueba arroje un resultado válido es necesaria la señal de ABL1. Una ABL1 negativa indica que la muestra no contiene suficientes células humanas o que la muestra se ha degradado.
- **Controles externos (no suministrados):** Los controles externos deben utilizarse de acuerdo con los requisitos de las organizaciones de acreditación locales, estatales/provinciales y nacionales, según corresponda.

15 Interpretación de los resultados

El sistema GeneXpert interpreta los resultados a partir de las señales fluorescentes medidas y de los algoritmos de cálculo incorporados, y los muestra en la ventana **Ver resultados (View Results)** en las fichas Resultados (Test Results), Totales LDA (LDA Totals) y Resultado de analito (Analyte Result). En el informe de la prueba también se muestran los datos de Resultados (Test Results), Totales LDA (LDA Totals) y Resultado de analito (Analyte Result).

Tabla 1. Resultados representativos de la prueba Xpert Bladder Cancer Monitor, con sus interpretaciones

Resultado	Interpretación
<p>POSITIVO</p> <p>Consulte la Figura 3 y la Figura 4.</p>	<ul style="list-style-type: none"> El total de LDA (el resultado de un algoritmo que utiliza los valores de Ct de ABL1, ANXA10, UPK1B, CRH e IGF2) es igual o superior al umbral. El total de LDA debe estar dentro del rango válido de -20 a 20. ABL1: El Ct de ABL1 está dentro del rango válido. CIC: No aplicable. Los resultados del CIC se ignoran porque las dianas de la prueba en las muestras positivas pueden interferir con este control. PCC – SUPERADO (PASS); todos los resultados de la comprobación de la sonda superan la comprobación.
<p>NEGATIVO (NEGATIVE)</p> <p>Consulte la Figura 5 y la Figura 6</p>	<ul style="list-style-type: none"> El total de LDA está por debajo del umbral. ABL1: El Ct de ABL1 está dentro del rango válido. CIC: El Ct del CIC está dentro del rango válido. PCC – SUPERADO (PASS); todos los resultados de la comprobación de la sonda superan la comprobación.
<p>NO VÁLIDO (INVALID)</p> <p>Consulte la Figura 7 y la Figura 8</p>	<p>No puede determinarse la presencia o ausencia de los ARNm diana.</p> <ul style="list-style-type: none"> ABL1 y CIC: El Ct de ABL1 o el Ct del CIC no cumplen los criterios de aceptación, o una o más de las curvas de crecimiento no cumplen los criterios de aceptación. PCC – SUPERADO (PASS); todos los resultados de la comprobación de la sonda superan la comprobación. El contenido celular de la muestra es demasiado bajo, la PCR se inhibió o la muestra no se recogió correctamente.
<p>ERROR</p>	<p>No puede determinarse la presencia o ausencia de los ARNm diana.</p> <ul style="list-style-type: none"> PCC – NO SUPERADO (FAIL); todos o uno de los resultados de la comprobación de la sonda no superan la comprobación. Las razones posibles de error incluyen que el tubo de reacción no se llenó correctamente, que se detectó un problema de integridad de las sondas de los reactivos, que se excedieron los límites de presión o que se detectó un error de posición de una válvula.
<p>SIN RESULTADO (NO RESULT)</p>	<p>No puede determinarse la presencia o ausencia de los ARNm diana.</p> <ul style="list-style-type: none"> SIN RESULTADO (NO RESULT) indica que no se han recogido suficientes datos. Por ejemplo, si el operador detuvo una prueba en curso. PCC – N/A (NA) (no aplicable)

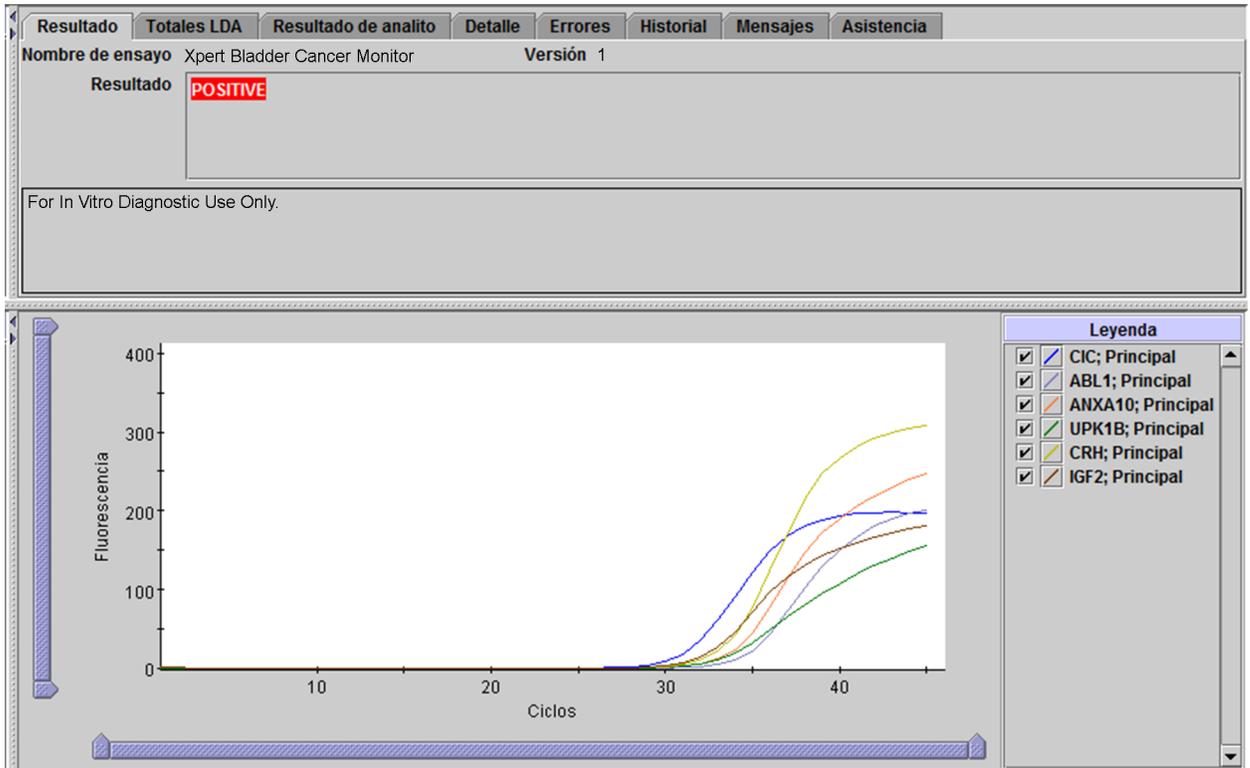


Figura 3. RESULTADO POSITIVO

Nombre de la categoría	Valor mín. válido	Corte	Valor máx. válido	Total LDA
LDA	-20,0000	0,5000	20,0000	0,7375

Figura 4. Total de LDA: RESULTADO POSITIVO

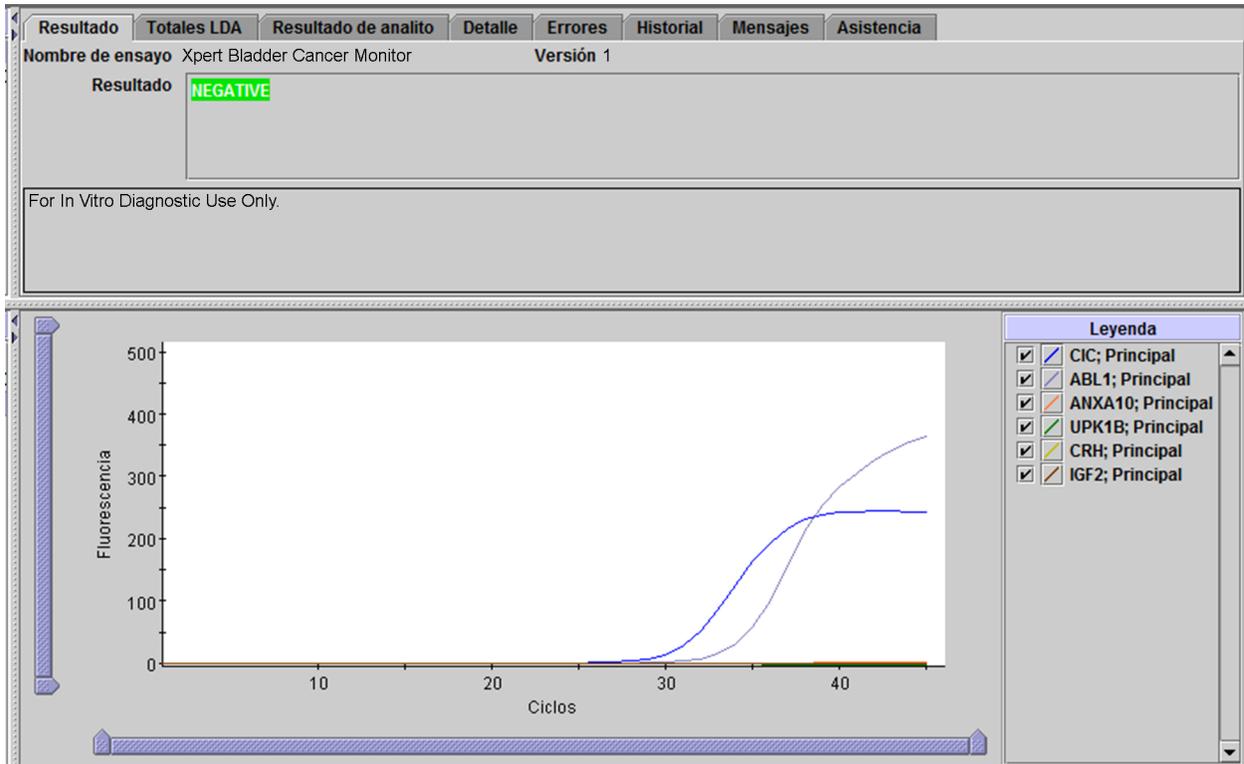


Figura 5. RESULTADO NEGATIVO

Nombre de la categoría	Valor mín. válido	Corte	Valor máx. válido	Total LDA
LDA	-20,0000	0,5000	20,0000	0,0138

Figura 6. Total de LDA: NEGATIVO

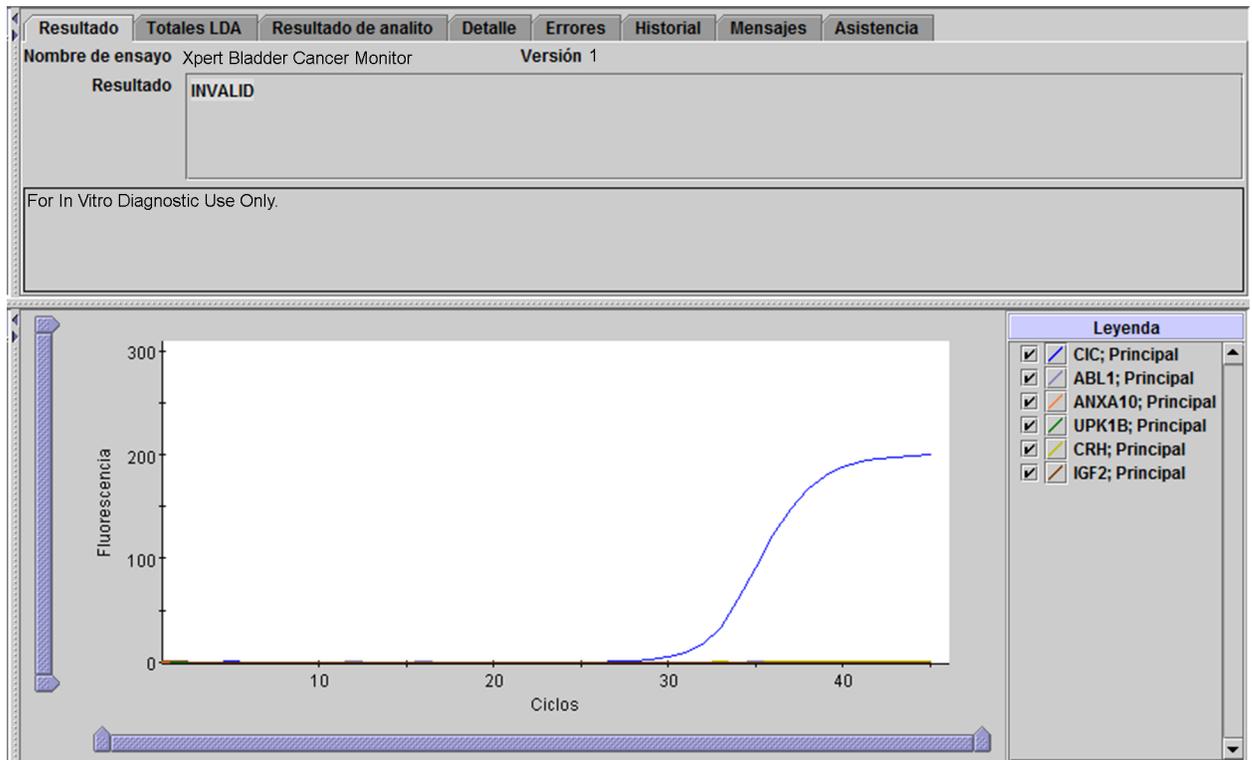


Figura 7. NO VÁLIDO (INVALID)

Nombre de la categoría	Valor mín. válido	Corte	Valor máx. válido	Total LDA
LDA	-20,0000	0,5000	20,0000	

Figura 8. Total de LDA: NO VÁLIDO

16 Repetición de ensayos

16.1 Procedimiento de repetición de la prueba

Para repetir la prueba de un resultado **SIN RESULTADO (NO RESULT)**, **NO VÁLIDO (INVALID)**, o **ERROR**, utilice un cartucho nuevo (no vuelva a utilizar el mismo cartucho).

1. Saque un cartucho nuevo del kit.
2. Consulte el Apartado 12.1 y el Apartado 12.2.

17 Limitaciones

- La eficacia diagnóstica de la prueba Xpert Bladder Cancer Monitor se validó únicamente mediante los procedimientos descritos en este prospecto y utilizando muestras de orina recogidas de personas de entre 30 y 96 años. Las modificaciones de estos procedimientos pueden afectar a la eficacia de la prueba.
- La prueba Xpert Bladder Cancer Monitor detecta ARNm de ABL1, CRH, IGF2, UPK1B y ANXA10 en muestras de orina evacuada. Las enfermedades y los fármacos que aumentan las concentraciones de estos ARNm en la orina pueden producir un resultado positivo en la prueba.
- Los resultados de la prueba Xpert Bladder Cancer Monitor se deben interpretar junto con otros datos clínicos y de laboratorio a disposición del médico.
- La prueba puede arrojar resultados erróneos si las muestras no se recogen, manipulan y conservan correctamente, o si se confunden las muestras. El estricto cumplimiento de las instrucciones de este prospecto es necesario para evitar resultados erróneos.
- Puede observarse interferencia del ensayo en presencia de albúmina, bilirrubina, hemoglobina, sangre completa, *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, bacilo de Calmette-Guerin (BCG), nitrofurantoína y clorhidrato de fenazopiridina. Las concentraciones máximas toleradas de estas sustancias, indicadas en la Tabla 7, son 2,4 g/dl en el caso de la albúmina, 11,25 mg/dl en el de la bilirrubina, 0,96 g/dl en el de la hemoglobina, el 1 % en el de la sangre completa, 6e6 ufc/ml en el de *Candida albicans*, 6e5 ufc/ml en el de *Escherichia coli*, 6e7 ufc/ml en el de *Pseudomonas aeruginosa*, 5,5e6 ufc/ml en el del BCG, 60 mg/dl en el de la nitrofurantoína y 25,32 mg/dl en el del clorhidrato de fenazopiridina.
- Las mutaciones o polimorfismos en las regiones de unión de los cebadores o las sondas pueden dar lugar a resultados erróneos pero creíbles.

18 Valores esperados

18.1 Valores entre voluntarios sanos y personas de remisiones de urología

La prueba Xpert Bladder Cancer Monitor se realizó con muestras de orina de voluntarios sanos y de personas de remisiones de urología sin síntomas ni antecedentes de cáncer de vejiga, como parte de un estudio de especificidad del ensayo (consulte también el subapartado Especificidad del apartado Eficacia analítica). La distribución de los totales de LDA se muestra en la #unique_29/unique_29_Connect_42_fig_wr3_h4y_nkb. El umbral del ensayo se indica mediante la línea de puntos azules.

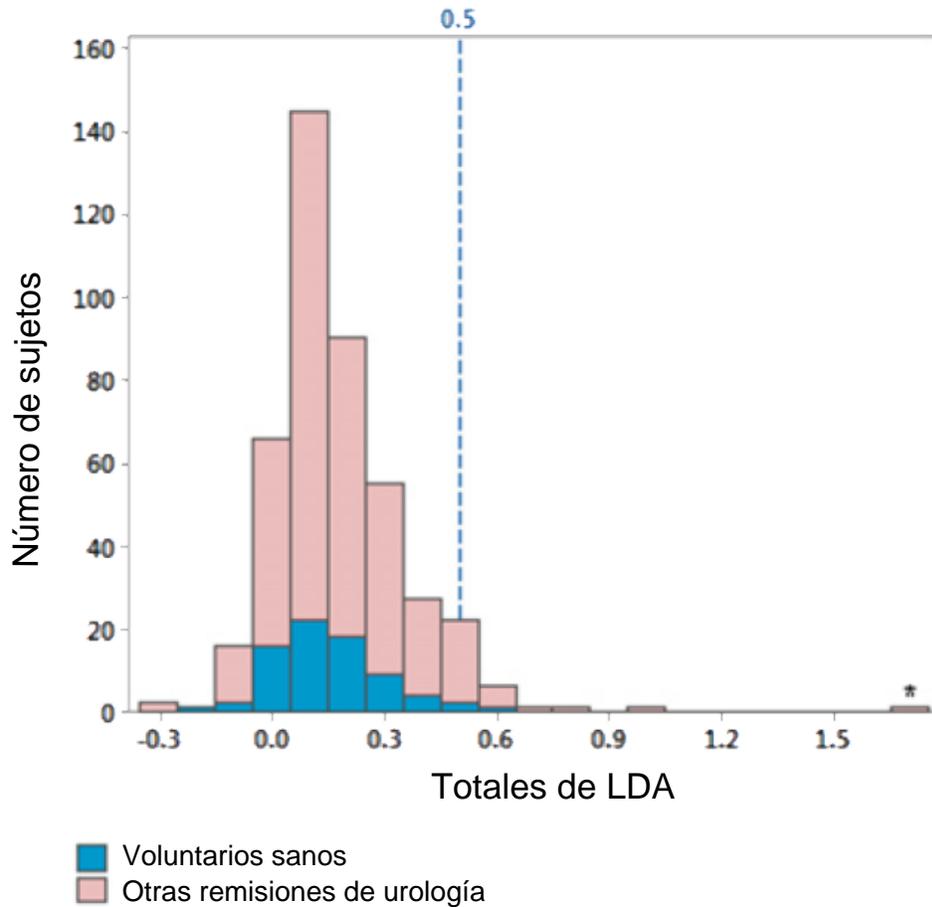


Figura 9. Histograma de los totales de LDA de la prueba Xpert Bladder Cancer Monitor entre voluntarios sanos y otras remisiones de urología

*Una persona diagnosticada de cáncer de vejiga presentó el valor máximo de total de LDA (caso atípico del extremo derecho)

18.2 Valores entre pacientes con antecedentes de cáncer de vejiga

La distribución de los resultados del total de LDA entre las muestras recogidas en un estudio prospectivo de personas con un diagnóstico inicial o recaída de cáncer de vejiga en los nueve meses anteriores a la inclusión en el estudio se muestra en la #unique_31/unique_31_Connect_42_fig_wr3_h4y_nkb. (Consulte también #unique_32). Se muestra la distribución de las personas que habían experimentado (POS) y no habían experimentado (NEG) una recaída en el momento de la inclusión según los resultados de la cistoscopia y la histología. El umbral del ensayo se indica mediante la línea de puntos azules.

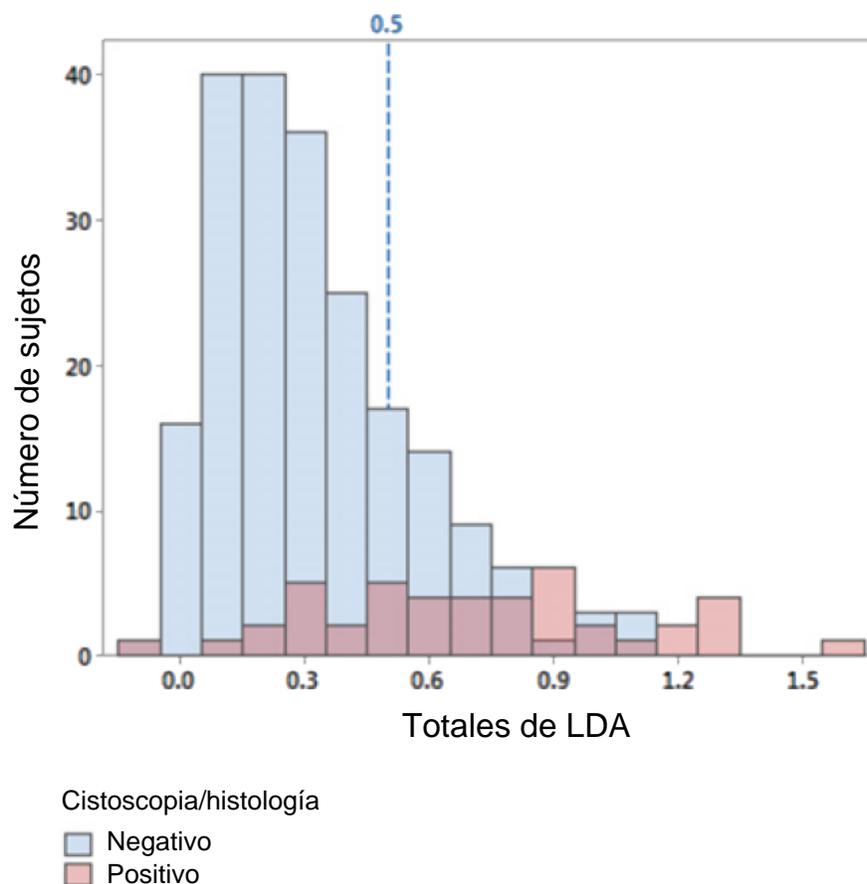


Figura 10. Histograma de los totales de LDA de la prueba Xpert Bladder Cancer Monitor entre personas con antecedentes de cáncer de vejiga

19 Eficacia diagnóstica

19.1 Eficacia clínica frente al método de referencia

La eficacia diagnóstica de la prueba Xpert Bladder Cancer Monitor se evaluó en centros de EE. UU., Canadá y la UE. Los participantes fueron personas con un diagnóstico inicial o de recidiva de cáncer de vejiga en los nueve meses anteriores a la inclusión. En el caso de las personas que cumplieron los criterios de inclusión, se recogieron muestras de orina evacuada para su análisis con la prueba Xpert Bladder Cancer Monitor. Los resultados de la prueba Xpert Bladder Cancer Monitor se compararon con los de la cistoscopia, y las cistoscopias positivas y sospechosas se confirmaron histológicamente. Los pacientes con cistoscopias positivas o sospechosas pero resultados histológicos negativos se consideraron negativos para recaída. Las personas con resultados cistoscópicos positivos o sospechosos no confirmados histológicamente se excluyeron de los análisis. Este estudio incluyó inicialmente un total de 363 personas, de las cuales 255 cumplieron los criterios de inclusión y obtuvieron resultados válidos en la prueba Xpert Bladder Cancer Monitor.

Los datos demográficos de las 255 personas se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2. Resumen de los datos demográficos: Estudio de recaída del cáncer de vejiga

Categoría		N(%)
Sexo	Hombres	204 (80,0 %)
	Mujeres	51 (20,0 %)

Categoría		N(%)	
Raza	Blancos	244	(95,7 %)
	Hispanos	2	(0,8 %)
	Negros o afroamericanos	7	(2,7 %)
	Asiáticos	1	(0,4 %)
	Otro	1	(0,4 %)
Antecedentes de tabaquismo	Fumador habitual	46	(18,0 %)
	Antiguo fumador	149	(58,4 %)
	Nunca fumó	60	(23,5 %)
Antecedentes de tratamiento intravenoso	Quimioterapia	71	(27,8 %)
	Inmunoterapia	87	(34,1 %)
	Sin antecedentes de tratamiento	97	(38,0 %)
Edad (años)			Media ± DE (Rango)
	Global	255	71,1 ± 10,8 (30-96)
	Hombres	204 (80,0 %)	71,4 ± 10,9 (30-93)
	Mujeres	51 (20,0 %)	69,7 ± 10,6 (38-96)

Globalmente, la prueba Xpert Bladder Cancer Monitor demostró una sensibilidad del 75,0 % y una especificidad del 80,6 % respecto a la cistoscopia y la histología (Tabla 3). La sensibilidad entre los tumores de alto grado fue del 84,0 % [(21/25) IC del 95 %: 65,3-93,6]. La sensibilidad entre los tumores de bajo grado fue del 63,2 % [(12/19) IC del 95 %: 41,0-80,9].

Tabla 3. Prueba Xpert Bladder Cancer Monitor frente a cistoscopia e histología

	Cistoscopia/histología			
		Pos	Neg	Total
Vejiga Xpert	Pos	33	41	74
	Neg	11	170	181
	Total	44	211	255
	Sensibilidad	75,0 % (IC del 95 %: 60,6-85,4)		
Especificidad	80,6 % (IC del 95 %: 74,7-85,3)			
VPP	44,6 % (IC del 95 %: 33,8-55,9)			
VPN	93,9 % (IC del 95 %: 89,4-96,4)			
Exactitud	79,6 % (IC del 95 %: 74,2-84,1)			
Prevalencia	17,3 % (IC del 95 %: 13,1-22,4)			

Las pruebas Xpert Bladder Cancer Monitor realizadas en las muestras del estudio fueron satisfactorias al primer intento en el 96,1 % (249/259) de los casos, con una tasa de indeterminación del 3,9 %. Los casos indeterminados incluyeron 6 resultados **NO VÁLIDO (INVALID)**, 3 **ERROR** y 1 **SIN RESULTADO (NO RESULT)**. Siete de los diez casos indeterminados se volvieron a analizar, de los cuales seis arrojaron resultados válidos al repetir el ensayo. La tasa global de éxito del ensayo fue del 98,5 % (255/259).

19.2 Especificidad

Además de la especificidad clínica del 80,6 % establecida en el estudio de seguimiento del cáncer de vejiga, se realizó un estudio prospectivo multicéntrico para establecer la especificidad de la prueba Xpert Bladder Cancer Monitor en voluntarios sanos y pacientes de urología sin antecedentes previos ni indicios clínicos de cáncer de vejiga. Este estudio incluyó inicialmente un total de 537 personas, de las cuales 508 cumplieron los criterios de inclusión y obtuvieron resultados válidos en la prueba Xpert Bladder Cancer Monitor. La población de pacientes se resume en la Tabla 4.

Tabla 4. Resumen de los datos demográficos: Estudio de especificidad de la prueba Xpert Bladder Cancer Monitor

Categoría		N(%)	
Sexo	Hombres	341	(67,1 %)
	Mujeres	167	(32,9 %)
Antecedentes de tabaquismo	Fumador habitual	52	(10,2 %)
	Antiguo fumador	196	(38,6 %)
	Nunca fumó	260	(51,2 %)
Antecedentes de cáncer	Antecedentes de cáncer GU ^a	73	(14,4 %)
	Antecedentes de cáncer no GU	32	(6,3 %)
	Sin antecedentes de cáncer	403	(79,3 %)
Edad (años)			Media ± DE (Rango)
	Global	508	62,1 ± 15,1 (19-91)
	Hombres	341 (67,1 %)	64,5 ± 14,9 (20-91)
	Mujeres	167 (32,9 %)	57,2 ± 14,3 (19-89)

^a GU=Genitourinario

La especificidad global de la prueba Xpert Bladder Cancer Monitor en voluntarios sanos y personas que se presentan para una evaluación urológica sin antecedentes ni signos clínicos de cáncer de vejiga fue del 95,3 % (484/508). Las muestras del 98,6 % (73/74) de los voluntarios sanos dieron negativo en la prueba Xpert Bladder Cancer Monitor. La Tabla 5 muestra un resumen de la especificidad global y la especificidad por grupo.

Tabla 5. Prueba Xpert Bladder Cancer Monitor frente a estado clínico

Grupo	N	PV	PF	NV	NF	Especificidad (%) (IC del 95 %)
Voluntarios sanos	74	NA	1	73	NA	98,6 % (92,7-99,8)
Otro	434	NA	23	411	NA	94,7 % (92,2-96,4)
Combinada	508	NA	24	484	NA	95,3 % (93,1-96,8)

PV=positivo verdadero, PF=positivo falso, NV=negativo verdadero, NF=negativo falso. Otros = Personas remitidas a una consulta de urología sin antecedentes previos de cáncer de vejiga ni indicios clínicos de cáncer de vejiga.

20 Eficacia analítica

20.1 Entrada mínima del ensayo

Las concentraciones de células y ARNm de ABL1, que tienen una alta correlación, varían mucho entre las muestras de orina. La RT-PCR de ABL1 aporta resultados consistentes hasta el ciclo 36,0. ABL1 sirve como control de adecuación de la muestra (SAC) y el Ct máximo permisible para considerar válido un resultado de la prueba se ajusta a 36,0, definiendo la entrada mínima del ensayo. Utilizando este umbral de adecuación de la muestra con 255 muestras de orina evacuada, la tasa de resultados indeterminados fue del 3,9 %, la sensibilidad fue del 75,0 % y la especificidad fue del 80,6 % (consulte Eficacia diagnóstica frente al método de referencia).

La eficacia diagnóstica del ensayo se probó cerca del umbral de adecuación de la muestra y la concentración celular mínima requerida para cumplir el requisito de adecuación de la muestra se calculó con dos estirpes celulares (SW780, ATCC® CRL-2169 y BE(2)-c, ATCC® CRL-2268). Primero se prepararon muestras de blanco (n=30) añadiendo muestras de orina individuales a volúmenes iguales de reactivo de transporte de orina Xpert y filtrando para retirar las células endógenas. Cada muestra de orina se analizó por duplicado con cada uno de dos lotes de reactivo. Todos los resultados de la prueba fueron **NO VÁLIDO (INVALID)** porque no se detectó ABL1 o porque el Ct fue superior a 36,0. A continuación, los volúmenes restantes de las muestras de blanco se combinaron y se emplearon como diluyente para las diluciones de las estirpes celulares.

La concentración celular mínima requerida para lograr 19 de 20 réplicas con un Ct de ABL1 igual o inferior a 36,0 se calculó utilizando regresión logística y analizando réplicas de 20 a un mínimo de cinco concentraciones durante tres días de análisis. El estudio se realizó con dos lotes diferentes de la prueba Xpert Bladder Cancer Monitor y los resultados se resumen en la Tabla 6.

Tabla 6. Entrada mínima del ensayo de la prueba Xpert Bladder Cancer Monitor

Estirpe celular	Cálculos de la entrada mínima del ensayo (en células/ml de muestra sin conservar) (logit) (límites superior e inferior del intervalo de confianza del 95 %)	
	Lote 1	Lote 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 Especificidad analítica

Los cebadores y las sondas de la prueba Xpert Bladder Cancer Monitor se diseñaron para amplificar ARNm y para evitar la amplificación de ADN genómico humano. Para determinar si la prueba Xpert Bladder Cancer Monitor amplifica y detecta ADN genómico humano, se introdujo ADN genómico humano (Promega G304A) directamente en el ensayo de RT-PCR a 40 ng/ml, 400 ng/ml y 4 µg/ml. Se analizaron ocho réplicas por concentración de ADN genómico humano y ocho controles sin ADN añadido. Los resultados de Ct de todas las dianas (ABL1, ANXA10, UPK1B, CRH e IGF2) fueron cero (no se detectaron las dianas) en todas las réplicas. Estos resultados demuestran que con la prueba Xpert Bladder Cancer Monitor no se detectó reactividad cruzada con ADN genómico humano. El ADN genómico humano tampoco interfirió con la reacción del CIC a las concentraciones probadas.

20.3 Sustancias interferentes

Un estudio no clínico utilizó la prueba Xpert Bladder Cancer Monitor para evaluar 26 sustancias potencialmente interferentes, incluidos tres microorganismos que pueden estar presentes en muestras de orina evacuada.

Para determinar si la presencia de las sustancias potencialmente interferentes interfirió en el ensayo, se analizaron ocho réplicas de muestras negativas y ocho de muestras positivas por sustancia. Las soluciones de las sustancias potencialmente interferentes se prepararon y analizaron a concentraciones iguales o superiores a las especificadas en la Tabla 7, que muestra la concentración máxima tolerada para cada sustancia. Todas las muestras individuales se conservaron añadiéndoles un volumen igual de reactivo de transporte de orina Xpert y, a continuación, combinándolas para crear combinados negativos y positivos. A continuación, las sustancias y los microorganismos se diluyeron en los combinados negativos y positivos para realizar los análisis.

El efecto de cada sustancia potencialmente interferente en las réplicas positivas y negativas se evaluó comparando el total de LDA generado en presencia de la sustancia con el total de LDA obtenido con controles en los que la sustancia estaba ausente.

De las 26 sustancias potencialmente interferentes, dos microorganismos, *Pseudomonas aeruginosa* a una concentración de $6e8$ ufc/ml y *Candida albicans* a una concentración de $6e7$ ufc/ml, produjeron resultados **NO VÁLIDO (INVALID)** en la prueba. Dos sustancias, la nitrofurantoína (a 75 mg/dl) y el clorhidrato de fenazopiridina (a 33,75 mg/dl), produjeron resultados **ERROR** en la prueba. Seis sustancias produjeron efectos inhibitorios estadísticamente significativos en el total de LDA que fueron más allá de dos desviaciones estándar de la media de control: albúmina (a 3 g/dl), hemoglobina (a 1,2 g/dl), *Escherichia coli* (a $6e6$ ufc/ml), bilirrubina (a 15 mg/dl), bacilo de Calmette-Guerin (BCG) (a $2,2e7$ ufc/ml) y sangre completa (a 1,5 %). En el caso de estas sustancias, se realizaron titulaciones y se determinaron las concentraciones máximas toleradas, que se presentan en la Tabla 7.

Tabla 7. Sustancias analizadas y concentraciones máximas toleradas

Analito	Concentración de la prueba*	
	(Unidades del SI)	(Unidades conv.)
Integrantes posibles de la orina		
Albúmina	30 g/l	2,4 g/dl
Ácido ascórbico (vitamina C)	342 μ mol/l	6 mg/dl
Bilirrubina (no conjugada)	192,4 μ mol/l	11,25 mg/dL
Cafeína	308 μ mol/l	598 μ g/l
Etanol	21,7 mmol/l	100 mg/dl
Glucosa	6,7 mmol/l	120 mg/dl
Hemoglobina	12 g/l	0,96 g/dl
Leucocitos	n/c	1e5/ml
Ácido úrico	0,5 mmol/L	9 mg/dl
Cloruro sódico	128,3 mmol/l	750 mg/dl
Nicotina	6,2 μ mol/l	100,6 μ g/dl
Sangre completa	n/c	1 % v/v
Posibles contaminantes microbianos		
<i>Candida albicans</i>	n/c	$6e6$ ufc/ml
<i>Escherichia coli</i>	n/c	$6e5$ ufc/ml
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	n/c	$6e7$ ufc/ml
Agentes terapéuticos		
Paracetamol	199 μ mol/l	30 μ g/ml
Bacilo de Calmette-Guerin (BCG)	n/c	$5,5e6$ ufc/ml
Doxiciclina	67,5 μ mol/l	3 mg/dl
Mitomicina C	448,7 μ mol/l	15 mg/dl
Ácido acetilsalicílico	3,62 mmol/l	65,2 mg/dl
Tiotepa	1,7 mmol/l	32,6 mg/dl
Ampicilina	152 μ mol/l	1,72 mg/dl
Clorhidrato de doxorubicina	1,1 mmol/l	64,3 mg/dl
Nitrofurantoína	2,5 mmol/l	60 mg/dl

Analito	Concentración de la prueba*	
	(Unidades del SI)	(Unidades conv.)
Clorhidrato de fenazopiridina	1,0 mmol/l	25,32 mg/dl
Trimetoprima	2,1 mmol/l	60 mg/dl
*Concentraciones para orina (sin diluir) sin conservar		

20.4 Contaminación por arrastre

Se llevó a cabo un estudio para demostrar que los cartuchos GeneXpert autónomos de un solo uso reducen al mínimo la contaminación por arrastre en muestras negativas procesadas después de muestras positivas muy altas en el mismo módulo GeneXpert. El estudio consistió en una muestra negativa procesada en el mismo módulo GeneXpert inmediatamente después de una muestra positiva alta para cáncer de vejiga. La muestra positiva alta consistió en las estirpes celulares SW780 (ATCC® CRL-2169) a 1,5e5 células/ml, y BE(2)-c (ATCC® CRL-2268) a 2,5e4 células/ml, en un reactivo de transporte de orina Xpert al 50 % y un fondo de orina sintética al 50 %. El programa de análisis se repitió 43 veces en un único módulo GeneXpert para un total de 21 muestras positivas altas y 22 muestras negativas. Todas las 21 muestras positivas altas se notificaron correctamente como **POSITIVO (POSITIVE)**. Veintiuna de las muestras negativas se notificaron correctamente como **NEGATIVO (NEGATIVE)**, y una muestra negativa se notificó como **NO VÁLIDO (INVALID)** porque el valor de Ct del CIC estaba fuera del rango válido.

20.5 Reproducibilidad del ensayo

La reproducibilidad de la prueba Xpert Bladder Cancer Monitor se evaluó utilizando un grupo de cinco muestras preparadas en una matriz de fondo de reactivo de transporte de orina Xpert al 50 % y orina al 50 %, y abarcando el rango notificable de LDA. Dos operadores en cada uno de los tres centros del estudio analizaron un grupo de cinco muestras durante nueve días de análisis (cinco muestras x nueve días x dos operadores x dos réplicas x tres centros). Se utilizaron tres lotes de cartuchos de la prueba Xpert Bladder Cancer Monitor en cada uno de los tres centros de análisis. La prueba Xpert Bladder Cancer Monitor se realizó siguiendo el procedimiento de la prueba Xpert Bladder Cancer Monitor.

La reproducibilidad de la prueba Xpert Bladder Cancer Monitor se evaluó en términos de los totales de LDA para cada una de las muestras con respecto a los valores esperados. La media, la desviación estándar (DE) y el coeficiente de variación (CV) entre centros, entre lotes, entre días, entre operadores e intraensayo correspondientes a cada miembro del grupo de muestras se presentan en la Tabla 8.

Tabla 8. Resumen de los datos de reproducibilidad

Total de LDA esperado	Real (IC del 95 %)	N	Centro/Inst		Lote		Día		Operador/ciclo		Intraciclos		Total	
			DE	(%) ^a	DE	(%) ^a	DE	(%) ^a	DE	(%) ^a	DE	(%) ^a	DE	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

Total de LDA esperado	Real (IC del 95 %)	N	Centro/ Inst		Lote		Día		Operador/ ciclo		Intraciclos		Total	
			DE	(%) ^a	DE	(%) ^a	DE	(%) ^a	DE	(%) ^a	DE	(%) ^a	DE	CV
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 (%) es la contribución del componente de la varianza al CV total.

21 Bibliografía

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 Oficinas centrales de Cepheid

Sede central corporativa

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Teléfono: + 1 408 541 4191
Fax: + 1 408 541 4192
www.cepheid.com

Sede central europea

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Teléfono: + 33 563 825 300
Fax: + 33 563 825 301
www.cepheidinternational.com

23 Asistencia técnica

Antes de ponerse en contacto con el servicio técnico de Cepheid, reúna la información siguiente:

- Nombre del producto
- Número de lote
- Número de serie del instrumento
- Mensajes de error (si los hubiera)
- Versión de software y, si corresponde, «Número de servicio técnico» (Service Tag) del ordenador

Informe los incidentes graves asociados con la prueba a Cepheid y a la autoridad competente del estado miembro en el que ocurrió el incidente grave.

Información de contacto

Estados Unidos

Teléfono: + 1 888 838 3222

Correo electrónico: techsupport@cepheid.com

Francia

Teléfono: + 33 563 825 319

Correo electrónico: support@cepheideurope.com

La información de contacto de todas las oficinas del servicio técnico de Cepheid está disponible en nuestro sitio web: <https://www.cepheid.com/en/CustomerSupport>.

24 Tabla de símbolos

Símbolo	Significado
	Número de catálogo
	<i>Producto sanitario para diagnóstico in vitro</i>
	Marca CE: conformidad europea

Símbolo	Significado
	No reutilizar
	Precaución
	Fecha de caducidad
	Código de lote
	Consultar las instrucciones de uso
	Advertencia
	Fabricante
	País de fabricación
	Contiene cantidad suficiente para n pruebas
	Control
	Límites de temperatura
	Representante autorizado en la Comunidad Europea
	Riesgos biológicos
	Representante autorizado en Suiza
	Importador



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Teléfono: + 1 408 541 4191 Fax: + 1 408 541 4192 www.cepheid.com



Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Teléfono: + 33 563 825 300 Fax: + 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 Historial de revisiones

Apartado	Descripción del cambio
Tabla de símbolos	Se añadieron los símbolos y definiciones de CH REP a la tabla de símbolos. Se añadió la información de CH REP e importador con la dirección en Suiza.
Historial de revisiones	Se actualizó la tabla de Historial de revisiones.