

Xpert[®] HPV v2

REF GXHPV2-CE-10

Uputstvo za upotrebu

CE 2797 IVD

Obaveštenja o zaštitnim znakovima, patentima i autorskom pravu

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.

© 2024-2025 Cepheid.

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

Svi ostali zaštitni znakovi su vlasništvo njihovih vlasnika.

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

© 2024-2025 Cepheid.

Pogledajte [Odeljak 27](#), Istoriju revizija za opis promena.

Xpert® HPV v2

Искључиво за *in vitro* дијагностичку употребу.

1 Власнички назив

Xpert® HPV v2

2 Често или уобичајено име

Xpert HPV v2

3 Намена

3.1 Предвиђена намена

Тест Xpert® HPV v2, који се обавља на системима GeneXpert®, је аутоматизован, квалитативан, *in vitro* тест за откривање региона Е6/Е7 ДНК генома вируса из високоризичног хуманог папилома вируса (ХПВ) у узорцима пацијената. Тест спроводи мултиплексну амплификацију циљне ДНК помоћу ланчане реакције полимеразе (енгл. Polymerase Chain Reaction, PCR) у реалном времену 14 типова високоризичног ХПВ-а у једној анализи. Xpert HPV v2 посебно идентификује типове ХПВ 16 и ХПВ 18/45 у два различита канала откривања и даје извештај о 11 других високоризичних типова (31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68) у оквиру обједињеног резултата. Узорци су ограничени на ћелије грлића материце прикупљене у PreservCyt® раствору (Hologic Corp.). Узорци грлића материце прикупљени у PreservCyt раствору који су претходно третирани глацијалном сирћетном киселином (GAA) ради лизе вишка црвених крвних зрнаца за цитолошки преглед такође су потврђени за употребу са тестом Xpert HPV v2.

- Тест Xpert HPV v2 се може користити са Папа узорком за процену присуства или одсуства генотипова 16 и 18/45 и других високоризичних генотипова ХПВ-а код одраслих жена код којих постоји повећани ризик од настанка рака грлића материце или имају болест високог степена.
- Тест Xpert HPV v2 се може користити као примарни скрининг тест прве линије за идентификацију одраслих жена које су под повећаним ризиком од развоја рака грлића материце или присуства болести високог степена.

Ове информације, заједно са лекарском проценом пацијентове историје болести, другим факторима ризика и стручним смерницама, могу се користити за збрињавање пацијента.

3.2 Предвиђени корисник/окружење

Тест Xpert HPV v2 је намењен да га обављају здравствени радници обучени за употребу теста. Овај тест је намењен за употребу у лабораторији.

4 Sažetak i objašnjenje

Perzistentna infekcija visokorizičnim HPV-om je glavni uzročnik cervikalnog karcinoma i prekursor za cervikalnu intraepitelnu neoplaziju (CIN). Na prisustvo HPV-a je ukazano u više od 99% cervikalnih karcinoma širom sveta. Procenjuje se da je HPV odgovoran za više od 90% cervikalnih karcinoma.¹ HPV je mali, dvolančani DNK virus bez omotača, sa genomom od približno 8000 nukleotida. Postoji više od 150 različitih tipova HPV-a i približno 40 tipova HPV-a koji mogu inficirati humanu anogenitalnu sluzokožu.² Međutim, samo podskup od približno 14 tipova se smatra visokorizičnim za razvoj cervikalnog karcinoma i prekursorskih lezija. Skorašnja saznanja ukazuju na to da testovi i protokoli za skrining,

zasnovani na specifičnim tipovima visokorizičnih HPV-DNK, treba da se fokusiraju na HPV tipove 16, 18 i 45.³ Na globalnoj osnovi, HPV tipovi 16, 18 i 45 pronađeni su u 75% svih skvamoznih karcinoma, a određeno je da su povezani sa približno 80% svih invazivnih cervikalnih karcinoma.^{4,5}

Напомена У овој публикацији „HPV“ или „HR HPV“ значи „високоризични HPV“, осим ако је другачије наведено.

5 Принцип поступка

Тест Xpert HPV v2 је аутоматизовани тест за квалитативну детекцију и диференцијацију ДНК ХПВ вируса. Тест се изводи на системима инструмента Cepheid GeneXpert®.

GeneXpert системи инструмената аутоматизују и интегришу обраду узорака, екстракцију и амплификацију нуклеинске киселине и детекцију циљних секвенци у клиничким узорцима коришћењем PCR анализе у реалном времену. Системи се састоје од инструмента, персоналног рачунара и претходно инсталираног софтвера за извршавање тестова и преглед резултата. За коришћење система потребни су GeneXpert кертрици за једнократну употребу који садрже PCR реагенсе и обављају процесе издвајања узорка и PCR анализе. Пошто су кертрици самостални, унакрсна контаминација између узорака је сведена на најмању могућу меру. Целовити опис система потражите у одговарајућем *Упутству за оператера система GeneXpert Dx* или *Приручнику за оператера система GeneXpert Infinity*.

Тест Xpert HPV v2 укључује реагенсе за откривање високоризичних ХПВ вируса. Тест Xpert HPV v2 осмишљен је за употребу са узорцима грлића материце прикупљеним у PreservCyt раствору помоћу медицинског средства налик метлици или комбинације ендоцервикалне четкице/шпатуле. Могу се користити и узорци грлића материце претходно третирани одређеним методама глацијалне сирћетне киселине (GAA). Узорци грлића материце прикупљени у PreservCyt раствору су потврђени за употребу са тестом Xpert HPV v2. Пратите упутства произвођача која се односе на прикупљање узорака грлића материце.

Контрола адекватности узорка (енгл. Sample Adequacy Control, SAC) и контрола провере сонде (енгл. Probe Check Control, PCC) се такође налазе у кертрицу. SAC реагенси откривају присуство једне копије хуманог гена и прате да ли узорак садржи адекватан број хуманих ћелија да би се извршила квалитативна процена ХПВ статуса. PCC проверава рехидратацију реагенса, пуњење PCR епрувете у кертрицу, целовитост сонде и стабилност боје.

Тест Xpert HPV v2 садржи прајмере и сонде за детекцију специфичних генотипова или обједињене резултате на следећи начин: „SAC“ за контролу адекватности узорка, „HPV 16“ за ХПВ 16, „HPV 18_45“ за обједињени резултат ХПВ 18/45, „P3“ за обједињени резултат било ког од типова ХПВ вируса 31, 33, 35, 52 или 58, „P4“ за обједињени резултат било ког од типова ХПВ вируса 51 или 59, и „P5“ за обједињени резултат било ког од типова ХПВ вируса 39, 56, 66 или 68.

6 Reagents i instrumenti

6.1 Материјали који се испоручују

Комплет Xpert HPV v2 (GXHPV2-CE-10) садржи довољно реагенса за обраду 10 узорака за контролу квалитета и/или узорака.

Комплет садржи следеће:

Xpert HPV v2 кертрици		10
Компонента/реагенс	Активни састојак	Количина
Куглице (осушене замрзавањем)	Taq ДНК полимеразе < 50 Ј/куглица	2 по кертрицу
	Прајмери и сонде < 0,001%	
	dNTPs < 0,05%	
	Прајмери и сонде < 0,001%	
	Стабилизатор протеина < 0,5% (говеђег порекла)	
Реагенс	Средство за хелацију < 0,05%	2 ml по кертрицу
	Tris пуфер < 0,5%	
	Детергент < 0,2%	
	Со 1 < 0,3%	
	Амонијум сулфат < 0,3%	
	Со 2 < 0,1%	

Комплет садржи следеће састојке:

Компоненте комплекта

Пипете за пренос од 1 ml за једнократну употребу

1 врећица од 10 комада по комплекту

CD

1 по комплекту

- Датотеке дефиниције теста (ADF)
- Упутства за увоз ADF датотека у GeneXpert софтвер
- Упутство за употребу (IFU)

Напомена

Безбедносни листови (енгл. Safety Data Sheets, SDS) доступни су на адреси www.cepheid.com или www.cepheidinternational.com под картицом **SUPPORT** (Подршка).

Напомена

Протеински стабилизатор (говеђег порекла) у куглицама овог производа израђен је и произведен искључиво од говеђе плазме из Сједињених Америчких Држава. Животиње нису хранене протеинима преживара или другим животињским протеинима; животиње су прошле анте- и постмортем тестирање. Током обраде није дошло до мешања материјала са другим животињским материјалима.

6.2 Складиштење и руковање

- Чувајте кертрице теста Xpert HPV v2 на температури од 2–28 °C до датума истека рока трајања наведеног на етикети.
- Не отварајте поклопац кертрица док не будете спремни да обавите тест.
- Не користите кертриц који је исцурео.
- Не користите кертриц који је претходно био замрзнут.
- Не користите кертриц након истека рока трајања.

6.3 Потребан материјал који се не испоручује

- Узорак грлића материце сакупљен у раствору PreservCyt помоћу медицинског средства налик метлици или комбинације ендоцервикалне четкице/шпатуле
- GeneXpert Dx System или GeneXpert Infinity System (каталогски број варира у зависности од конфигурације): Инструмент GeneXpert, рачунар са власничким софтвером GeneXpert верзије 4.3 или новијом (GeneXpert Dx System) или Xpertise 6.1 или новији (GeneXpert Infinity System), скенер бар-кода и одговарајући приручник за оператера система GeneXpert.
- Штампач (Ако вам је потребан штампач, обратите се техничкој подршци компаније Cepheid да бисте организовали куповину препорученог штампача.)
- Избелјивач или натријум хипохлорит
- Етанол или денатурисани етанол

7 Upozorenja i mere predostrožnosti

- Samo za *in vitro* dijagnostičku upotrebu.
- Patogeni mikroorganizmi, uključujući viruse hepatitisa i humani imunodeficientni virus (HIV), mogu biti prisutni u kliničkim uzorcima. Tretirajte sve biološke uzorke, uključujući i korišćene patrone, kao da mogu da prenose infektivne agense. Kako često nije moguće znati šta bi moglo biti zarazno, svi biološki uzorci treba da se tretiraju standardnim merama predostrožnosti. Smernice za rukovanje uzorcima dostupne su u američkom Centru za kontrolu i prevenciju bolesti i Institutu za kliničke i laboratorijske standarde.^{6,7}
- Pridržavajte se sigurnosnih procedura vaše ustanove za rad sa hemikalijama i rukovanje biološkim uzorcima.
- Biološke uzorke, sredstva za prenos i iskorišćene patrone treba smatrati sposobnim za prenos infektivnih agenasa i zahtevaju standardne mere predostrožnosti. Pridržavajte se procedura za pravilno odlaganje iskorišćenih patrona i neiskorišćenih reagenasa u vašoj ustanovi. Ovi materijali mogu imati karakteristike hemijski opasnog otpada i zahtevaju posebne nacionalne ili regionalne procedure za odlaganje. Ako nacionalni ili regionalni propisi ne daju jasne smernice o pravilnom odlaganju, biološke uzorke i iskorišćene patrone treba odlagati prema smernicama WHO (SZO, Svetska zdravstvena organizacija) za rukovanje i odlaganje medicinskog otpada.
- Preporučuje se dobra laboratorijska praksa i menjanje rukavica između rukovanja uzorcima pacijenata, kako bi se izbegla kontaminacija uzoraka.
- Nemojte zamenjivati Xpert HPV v2 reagensa sa drugim reagensima.
- Ne otvarajte poklopac Xpert HPV v2 patrona, osim kada dodajete uzorak.
- Nemojte koristiti patronu koja je pala nakon što ste je izvadili iz pakovanja.
- Nemojte protresati patronu. Protresanje ili ispuštanje patrona nakon otvaranja patrona može dovesti do nevažćih rezultata.
- Nemojte stavljati nalepnicu za ID uzorka na poklopac patrona ili na nalepnicu sa bar-kodom.
- Nemojte koristiti patronu čija je reakciona epruveta oštećena.
- Svaka jednokratna Xpert HPV v2 patrona koristi se za obradu jednog testa. Nemojte ponovo koristiti obrađene patrone.
- Pipeta za jednokratnu upotrebu se koristi za prenos jednog uzorka. Nemojte ponovo koristiti pipete za jednokratnu upotrebu.
- Nemojte koristiti patronu koja je oborena nakon dodavanja uzorka.
- Nosite čiste laboratorijske mantile i rukavice. Promenite rukavice između obrade svakog uzorka.
- U slučaju kontaminacije radnog prostora ili opreme sa uzorcima ili kontrolama, temeljno očistite kontaminiranu oblast kućnim izbeljivačem na bazi hlora ili natrijum hipohloritom sa koncentracijom razblaženja 1:10, a zatim 70% etanolom ili 70% rastvorom izopropanola. Obrišite radne površine i sačekajte da se potpuno osuše pre nego što nastavite.
- Treba preduzeti odgovarajuće mere bezbednosti u slučaju prskanja koje se može desiti u slučaju korišćenja izbeljivača. Preporučuju se sredstva za adekvatno pranje očiju ili ispiranje kože za takve događaje.
- Za uputstva za čišćenje i dezinfekciju sistema instrumenata, pogledajte odgovarajući GeneXpert Dx System priručnik za operatera ili GeneXpert Infinity System priručnik za operatera.

8 Opasnosti od hemikalija^{9,10}

Sastojci se ne smatraju opasnim prema EU direktivama ili uredbama za klasifikaciju i obeležavanje supstanci ili smeša.

9 Прикупљање, транспорт и складиштење узорак

- **Прикупљање узорак**

Узорци грлића материце прикупљени у PreservCyt раствору су потврђени за употребу са тестом Xpert HPV v2. Пратите упутства произвођача која се односе на прикупљање узорак грлића материце.

- **Транспорт узорак**

Узорци грлића материце прикупљени у PreservCyt раствору могу се транспортовати на температури од 2–30 °C. Транспорт узорак грлића материце мора бити у складу са државним, савезним и локалним прописима за транспорт етиолошких агенаса.

- **Складиштење узорак**

Узорци грлића материце прикупљени у PreservCyt раствору могу се чувати на температури од 2–30 °C до шест месеци након датума узимања.

10 Процедура

Važno Започните тест у року од 30 минута од додавања узорка у кертриц.

10.1 Припрема узорка

Након мешања узорка из грлића материце, пипетом пренесите најмање 1 ml узорка директно у кертриц теста (погледајте одељак 12.2).

- Узорак из грлића материце промешајте тако што ћете нежно обртати бочицу са узорком од 8 до 10 пута, или кратко мешати вртложном мешалицом на пола брзине непрекидно у трајању од 5 секунди.

10.2 Priprema patrone

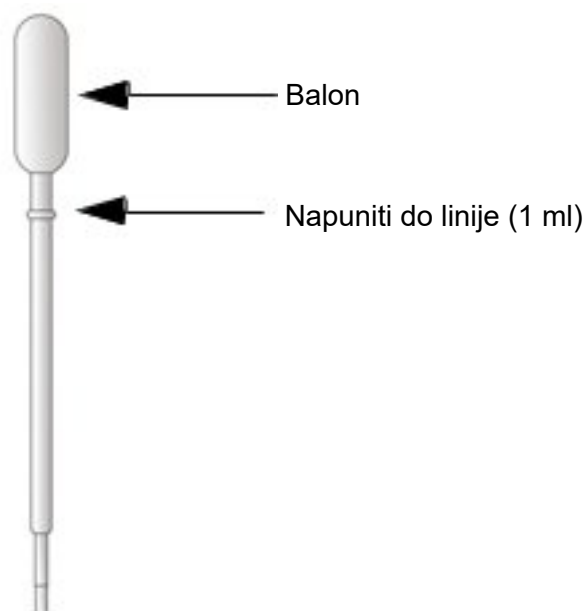
Važno Започните тест у року од 30 минута од додавања узорка у патрону.

1. Nosite zaštitne rukavice za jednokratnu upotrebu.
2. Pregledajte test patronu na oštećenja. Ako je oštećena, nemojte je koristiti.
3. Označite patronu identifikacijom uzorka.
4. Otvorite poklopac test patrone.
5. Dodajte uzorak u test patronu.

Napomena Nemojte da uklanjate tanak plastični film koji pokriva unutrašnji prsten patrona.

- Ако користите пипету за пренос из комплекта (слика 1), отворите poklopac бојце са узорком, отпакujte пипету за пренос, притисните балон пипете, уведите пипету у бојцу и отпустите балон како бисте напунили пипету за пренос до линије од 1 ml (слика 1). Побрините се за то да је пипета напуњена без мехурића ваздуха. Испразните садржај пипете у комору за узорке патроне (слика 2).

Važno Избегавajte додавање прекормерне количине мукуса у патрону.



Slika 1. Pipeta za prenos i oznaka za nivo napunjenosti



Slika 2. Xpert HPV v2 patrona (pogled odozgo)

6. Zatvorite poklopac patrone. Uverite se da je poklopac čvrsto ulegao na mesto.

10.3 Uvoz datoteka za definiciju testa

Važno Pre započinjanja testa, uverite se da je datoteka za definiciju analize (ADF) za Xpert HPV v2 test uvezena u softver.

Xpert HPV test se može konfigurisati tako da podrazumeva bilo koju od tri ADFs, prema nahođenju laboratorije. Zahtevi kliničkog lekara za refleksnu genotipizaciju HPV 16 ili HPV 18/45, mogu se naručiti u okviru specifičnog testa za HPV genotipizaciju, ili gde je indikovano, mogu se izvesti kao deo kompletnog testiranja na visokorizičnu HPV i testa genotipizacije.

- Samo test na visokorizičnu HPV: Izaberite opciju **Xpert HPV v2 HR** da biste dobili izveštaje o pozitivnim ili negativnim sveukupnim rezultatima na prisustvo bilo kog od 14 detektovanih visokorizičnih HPV tipova.
- HPV 16, 18/45 test genotipizacije: Izaberite **Xpert HPV v2 16 18-45** izveštaje o pozitivnom ili negativnom rezultatu za:
 - HPV 16 i za
 - HPV 18 ili HPV 45 genotip.

Specifični rezultati svih ostalih HPV tipova se ne prikupljaju, niti se prikazuju.

- Kombinovani visokorizični HPV test i test HPV genotipizacije: Izaberite **Xpert HPV v2 HR 16 18-45** izveštaje o pozitivnom ili negativnom rezultatu za HPV 16, za HPV 18/45 i za prisustvo bilo kog od preostalih 11 visokorizičnih tipova kao „Ostalo HR HPV (Other HR HPV)“. Kada se test započne, prikupljace se samo rezultat odabrane analize u ovom koraku. Neprikupljeni podaci se ne mogu povratiti.

11 Pokretanje testa

- Za GeneXpert Dx System, pogledajte [Odeljak 11.1](#).
- Za GeneXpert Infinity System, pogledajte [Odeljak 11.2](#).

11.1 GeneXpert Dx System

11.1.1 Pokretanje testa

Pre nego što započnete test, uverite se da:

- Važno**
- Sistem pokreće ispravnu verziju softvera GeneXpert Dx prikazan u odeljku – Materijali koji su potrebni, ali nisu obezbeđeni.
 - Uverite se da je u softver uvezena odgovarajuća datoteka definicije testa.

Ovaj odeljak navodi osnovne korake za započinjanje testa. Detaljna uputstva pogledajte u odeljku *GeneXpert Dx System Operator Manual*.

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

1. Uključite GeneXpert Dx System, zatim uključite računar i prijavite se. GeneXpert softver će se automatski pokrenuti. Ako do toga ne dođe, dvaput kliknite na ikonu prečice za GeneXpert Dx softver na Windows® radnoj površini.
2. Prijavite se pomoću vašeg korisničkog imena i lozinke.
3. U prozoru **GeneXpert System**, kliknite na Kreiraj test (**Create Test**). Prikazuje se prozor Kreiraj test (**Create Test**). Otvara se okvir za dijalog Skeniraj bar-kod za ID pacijenta (**Scan Patient ID barcode**).
4. Skenirajte ili unesite ID pacijenta (Patient ID). Ako unosite ID pacijenta (Patient ID) postarajte se da ID pacijenta (Patient ID) bude tačno upisan. ID pacijenta je povezan sa rezultatima testa i prikazuje se u prozoru Prikaz rezultata (**View Results**) i u svim izveštajima. Otvara se okvir za dijalog Skeniraj bar-kod za ID uzorka (**Scan Sample ID barcode**).
5. Skenirajte ili unesite ID uzorka (Sample ID). Ako unosite ID uzorka (Sample ID), postarajte se da ID uzorka (Sample ID) bude tačno unet. ID uzorka je povezan sa rezultatima testa i prikazuje se u prozoru Prikaz rezultata (**View Results**) i u svim izveštajima. Otvara se okvir za dijalog Skeniraj bar-kod patrone (**Scan Cartridge Barcode**).
6. Skenirajte bar-kod na patroni. Korišćenjem informacija sa bar-koda softver automatski popunjava sledeća polja: Izaberi analizu (Select Assay), ID serije reagensa (Reagent Lot ID), Serijski broj patrone (Cartridge SN) i Datum isteka roka (Expiration Date).

Napomena Ako se bar-kod na patroni ne skenira, ponovite test sa novom patronom. Ako ste skenirali bar-kod patrone u softveru i datoteka za definiciju testa nije dostupna, pojaviće se ekran koji pokazuje da datoteka za definiciju testa nije učitana u sistem. Ako se pojavi ovaj ekran, obratite se tehničkoj podršci kompanije Cepheid.

7. Kliknite na **Pokreni test (Start Test)**. U okviru za dijalog koji se pojavljuje, ukucajte lozinku, ako je potrebno.
8. Otvorite vrata modula instrumenta na kojima treperi zeleno svetlo i ubacite patronu.
9. Zatvorite vrata. Test započinje i zeleno svetlo prestaje da treperi.

Kada je test završen, svetlo se isključuje.

10. Sačekajte dok sistem ne otpusti bravu vrata pre nego što otvorite vrata modula, a zatim izvadite patronu.
11. Odložite korišćene patrone u odgovarajuće kontejnere za otpad uzoraka u skladu sa standardnom praksom vaše ustanove.

11.1.2 Prikazivanje i štampanje rezultata

U ovom odeljku su navedeni osnovni koraci za pregled i štampanje rezultata. Detaljna uputstva o tome kako pregledati i odštampati rezultate pogledajte u odeljku *GeneXpert Dx System Operator Manual* ili *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

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.

11.2 GeneXpert Infinity System

11.2.1 Pokretanje testa

Pre nego što započnete test, uverite se da:

- Važno**
- Na sistemu radi ispravna verzija Xpertise softvera prikazana u odeljku Materijali koji su potrebni, ali nisu obezbeđeni.
 - Uverite se da je u softver uvezena odgovarajuća datoteka definicije testa.

Ovaj odeljak navodi osnovne korake za započinjanje testa. Detaljna uputstva pogledajte u odeljku *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

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

1. Uključite instrument. Xpertise softver će se pokrenuti automatski. Ako do toga ne dođe, dvaput kliknite na ikonu prečice za Xpertise softver na Windows® radnoj površini.
2. Prijavite se na računar, zatim se prijavite na GeneXpert Xpertise softver pomoću vašeg korisničkog imena i lozinke.
3. U radnom prostoru Početna strana za Xpertise softver (**Xpertise Software Home**) kliknite na Nalozi (**Orders**) i u radnom prostoru Nalozi (**Orders**) kliknite na Nalog za test (**Order Test**). Pojavljuje se radni prostor Nalog za test – ID pacijenta (**Order Test - Patient ID**).
4. Skenirajte ili unesite ID pacijenta (Patient ID). Ako unosite ID pacijenta (Patient ID) postarajte se da ID pacijenta (Patient ID) bude tačno upisan. ID pacijenta je povezan sa rezultatima testa i prikazuje se u prozoru Prikaz rezultata (**View Results**) i u svim izveštajima.
5. Unesite sve dodatne informacije potrebne za vašu ustanovu, a zatim kliknite na dugme NASTAVI (**CONTINUE**). Pojavljuje se radni prostor Nalog za test – ID uzorka (**Order Test - Sample ID**).
6. Skenirajte ili unesite ID uzorka (Sample ID). Ako unosite ID uzorka (Sample ID), postarajte se da ID uzorka (Sample ID) bude tačno unet. ID uzorka je povezan sa rezultatima testa i prikazuje se u prozoru Prikaz rezultata (**View Results**) i u svim izveštajima.
7. Kliknite na dugme NASTAVI (**CONTINUE**). Pojavljuje se radni prostor Nalog za test – Test (**Order Test - Assay**).
8. Skenirajte bar-kod na patroni. Korišćenjem informacija sa bar-koda softver automatski popunjava sledeća polja: Izaberi analizu (Select Assay), ID serije reagensa (Reagent Lot ID), Serijski broj patrone (Cartridge SN) i Datum isteka roka (Expiration Date).

Napomena Ako se bar-kod na patroni ne skenira, ponovite test sa novom patronom. Ako ste skenirali bar-kod patrone u softveru i datoteka za definiciju testa nije dostupna, pojaviće se ekran koji pokazuje da datoteka za definiciju testa nije učitana u sistem. Ako se pojavi ovaj ekran, obratite se tehničkoj podršci kompanije Cepheid.

Nakon skeniranja patrone pojavljuje se radni prostor Nalog za test – Informacije o testu (**Order Test - Test Information**).

9. Potvrdite da su informacije tačne a zatim kliknite na Prosledi (**Submit.**). U okviru za dijalog koji se pojavljuje, ukucajte lozinku, ako je potrebno.
10. Postavite patronu na pokretnu traku.
Patrona će se automatski ubaciti, test će se pokrenuti, a iskorišćena patrona će biti postavljena u kontejner za otpad.

11.2.2 Prikazivanje i štampanje rezultata

Ovaj odeljak navodi osnovne korake za prikazivanje i štampanje rezultata. Za detaljnija uputstva o tome kako pregledati i odštampati rezultate, pogledajte *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

1. U radnom prostoru **Početna strana za Xpertise softver (Xpertise Software Home)**, kliknite na ikonu **REZULTATI (RESULTS)**. Prikazuje se meni Rezultati.
2. U meniju Rezultati, izaberite dugme **PRIKAZ REZULTATA (VIEW RESULTS)**. Prikazuje se radni prostor **Prikaz rezultata (View Results)** koji prikazuje rezultate testa.
3. Kliknite na dugme **IZVEŠTAJ (REPORT)** da biste pogledali i/ili generisali PDF datoteku izveštaja.

12 Контрола квалитета

Сваки тест садржи контролу провере сонде (PCC) и контролу адекватности узорка (SAC).

- **Probe Check Control (PCC):** (Контрола провере сонде:) Пре него што почне PCR реакција, GeneXpert инструмент мери флуоресцентни сигнал из сонди да прати рехидратацију перлица, пуњење реакционе епрувете, целовитост сонде и стабилност боје. PCC контрола је успела ако испуњава потврђене критеријуме прихватљивости.
- **Sample Adequacy Control (SAC):** (Контрола адекватности узорка:) SAC реагенси откривају присуство једне копије хуманог гена у једној копији по ћелији и прате да ли узорак садржи људску ДНК.
- **External Controls:** (Спољне контроле:) Спољне контроле се могу користити у складу са локалним, државним и савезним организацијама за акредитацију, према потреби.

13 Tumačenje rezultata

Rezultati su tumačeni putem GeneXpert sistema instrumenata iz izmerenih fluorescentnih signala i ugrađenih algoritama za izračunavanje i biće prikazani na kartici Rezultati testa (Test Result) u prozoru Prikaz rezultata (View Results). Xpert HPV v2 test pruža rezultate za HPV ciljeve, u skladu sa rezultatima i tumačenjima prikazanim u [Tabela 1](#).

Napomena Kada se test započne, prikupljaće se samo rezultati za odabrani ADF.

Tabela 1. Xpert HPV v2 rezultati i tumačenje

ADF	Rezultat	Tumačenje
Xpert HPV v2 HR	HR HPV POZ (POS)	Visokorizična HPV DNK je detektovana kao pozitivna. • Ciljana visokorizična HPV DNK ima Ct u važećem opsegu i krajnju tačku fluorescencije iznad podešenog praga. • SAC: Nije primenjivo. SAC je ignorisan jer HPV ciljana amplifikacija može konkurisati sa ovom kontrolom. • PCC: USPEŠNO (PASS); svi rezultati provere probe su uspešni.
	HR HPV NEG. (NEG)	Visokorizična HPV DNK je ispod nivoa detekcije. • Ciljana visokorizična HPV DNK ima Ct koja nije u važećem opsegu i/ili krajnju tačku fluorescencije ispod podešenog praga. • SAC: USPEŠNO (PASS), PCR amplifikacija SAC cilja daje Ct u važećem opsegu i krajnju tačku fluorescencije iznad podešenog praga. • PCC: USPEŠNO (PASS); svi rezultati provere probe su uspešni.
Xpert HPV v2 16_18-45 i Xpert HPV v2 HR 16 18-45	HPV 16 POZ. (POS)	HPV 16 DNK je detektovana kao pozitivna. • Ciljana HPV 16 DNK ima Ct u važećem opsegu i krajnju tačku fluorescencije iznad podešenog praga. • SAC: Nije primenjivo. SAC je ignorisan jer HPV ciljana amplifikacija može konkurisati sa ovom kontrolom. • PCC: USPEŠNO (PASS); svi rezultati provere probe su uspešni.
	HPV 18_45 POZ. (POS)	HPV 18_45 DNK je detektovana kao pozitivna. • Ciljana HPV 18/45 DNK ima Ct u važećem opsegu i krajnju tačku fluorescencije iznad podešenog praga. • SAC: Nije primenjivo. SAC je ignorisan jer HPV ciljana amplifikacija može konkurisati sa ovom kontrolom. • PCC: USPEŠNO (PASS); svi rezultati provere probe su uspešni.
Xpert HPV v2 16_18-45 i Xpert HPV v2 HR 16 18-45	HPV 16 NEG. (NEG)	HPV 16 DNK je ispod nivoa detekcije. • Ciljana HPV 16 DNK ima Ct koja nije u važećem opsegu i/ili krajnju tačku fluorescencije ispod podešenog praga. • SAC: USPEŠNO (PASS), PCR amplifikacija SAC cilja daje Ct u važećem opsegu i krajnju tačku fluorescencije iznad podešenog praga. • PCC: USPEŠNO (PASS); svi rezultati provere probe su uspešni.
	HPV 18_45 NEG. (NEG)	HPV 18-45 DNK je ispod nivoa detekcije. • Ciljana HPV 18/45 DNK ima Ct koja nije u važećem opsegu i/ili krajnju tačku fluorescencije ispod podešenog praga. • SAC: USPEŠNO (PASS), PCR amplifikacija SAC cilja daje Ct u važećem opsegu i krajnju tačku fluorescencije iznad podešenog praga. • PCC: USPEŠNO (PASS); svi rezultati provere probe su uspešni.
Xpert HPV v2 HR 16 18-45	OSTALE HR HPV POZ. (OTHER HR HPV POS)	Ostala visokorizična HPV DNK je detektovana kao pozitivna. • Ciljana ostala visokorizična HPV DNK ima Ct u važećem opsegu i krajnju tačku fluorescencije iznad podešenog praga. • SAC: Nije primenjivo. SAC je ignorisan jer ostala visokorizična HPV ciljana amplifikacija može konkurisati sa ovom kontrolom. • PCC: USPEŠNO (PASS); svi rezultati provere probe su uspešni.

ADF	Rezultat	Tumačenje
	OSTALE HR HPV NEG. (OTHER HR HPV NEG)	Ostala visokorizična HPV DNK je ispod nivoa detekcije. - Ciljana ostala visokorizična HPV DNK ima Ct koja nije u važećem opsegu i/ili krajnju tačku fluorescencije ispod podešenog praga. - SAC: USPEŠNO (PASS), PCR amplifikacija SAC cilja daje Ct u važećem opsegu i krajnju tačku fluorescencije iznad podešenog praga. - PCC: USPEŠNO (PASS); svi rezultati provere probe su uspešni.
Odnosi se na sve ADF-ove	NEVAŽEĆI (INVALID)	Prisustvo ili odsustvo HPV ciljane DNK ne može biti određeno. Ponovite test u skladu sa uputstvima u Odeljak 14.2. - SAC: NEUSPEŠNO (FAIL); SAC nije u važećem opsegu i/ili je krajnja tačka fluorescencije ispod podešenog praga. - PCC: USPEŠNO (PASS); svi rezultati provere probe su uspešni.
	GREŠKA (ERROR)	Prisustvo ili odsustvo HPV ciljane DNK ne može biti određeno. Ponovite test u skladu sa uputstvima u Odeljak 14.2. - SAC: NEMA REZULTATA (NO RESULT) - PCC: NEUSPEŠNO* (FAIL*); svi ili jedan od rezultata provere probe je neuspešan. * Ako je provera sonde uspešna, grešku uzrokuje maksimalno prekoračenje pritiska koje prelazi prihvatljivi opseg ili kvar systemske komponente.
	NEMA REZULTATA (NO RESULT)	Prisustvo ili odsustvo HPV ciljane DNK ne može biti određeno. Ponovite test u skladu sa uputstvima u Odeljak 14.2. NO RESULT (NEMA REZULTATA) znači da nije prikupljeno dovoljno podataka. Na primer, operater je zaustavio test koji je bio u toku ili je došlo do nestanka struje. - HPV: NEMA REZULTATA (NO RESULT) - SAC: NEMA REZULTATA (NO RESULT) - PCC: NP (nije primenjivo) (NA (not applicable))

14 Поновни тестови

14.1 Разлози за понављање теста

Ако се појави било који од следећих резултата теста, поновите тест према упутствима у Процедури поновног тестирања.

- Резултат **INVALID** (Неважеће) указује на једну од следећих ситуација, или више њих:
 - SAC Ct вредности нису у важећем опсегу.
 - Узорак није био правилно обрађен, PCR анализа је била онемогућена или је узорак био неадекватан.
- Резултат **ERROR** (Грешка) означава да је тест прекинут. Могући узроци могу бити следећи: реакциона епрувета је неправилно напуњена, откривен је проблем целовитости сонде реагенса, прекорачене су границе максималног притиска или је откривена грешка у позиционирању вентила.
- Ставка **NO RESULT** (Нема резултата) указује да није прикупљено довољно података. На пример, оператер је зауставио тест који је био у току или је дошло до нестанка струје.

14.2 Процедура поновног тестирања

- Ако је резултат теста **INVALID** (Неважеће), **ERROR**, (Грешка) или **NO RESULT** (Нема резултата), употребите нови кертриџ да поново тестирате узорак на који се ово односи. (Немојте поново користити исти кертриџ)
- Извадите нови кертриџ из комплета.

- Узмите остатак узорка.
- Идите на одељак 10, Процедура.
- Ако преостала запремина узорка није довољна или поновни тест настави да даје резултат **INVALID** (Неважеће), **ERROR** (Грешка) или **NO RESULT** (Нема резултата), узмите нови узорак и поновите тест са новим кертриџом.

15 Ограничења

- Пошто откривање ХПВ-а зависи од ДНК присутне у узорку, поуздани резултати зависе од правилног прикупљања узорка, руковања њима и њиховог складиштења.
- Тест Хpert HPV v2 је потврђен само са узорцима грлића материце прикупљеним у PreservCyt раствору помоћу средства налик на метлицу или комбинације ендоцервикалне четкице/шпатуле.
- До погрешних резултата теста може доћи услед неправилног прикупљања узорка, техничке грешке, мешања узорка или зато што је број копија ДНК ХПВ вируса испод границе детекције теста.
- Тест Хpert HPV v2 је потврђен само коришћењем процедура наведених у овом упутству. Модификација ових процедура може променити перформансе теста.
- Интерференција испитивања може се приметити у присуству: пуне крви ($\geq 0,25\%$ v/v), моноклеарних ћелија периферне крви (енгл. peripheral blood mononuclear cells, PBMC) ($\geq 1 \times 10^6$ ћелија/ml), *Candida albicans* ($\geq 1 \times 10^8$ ћелије/ml), Vagisil креме против свраба ($\geq 0,25\%$ w/v) или Vagi Gard хидратантног гела ($\geq 0,5\%$ w/v).
- Присуство густих вагиналних крема ($> 0,25\%$ w/v) у узорку може довести до прекида притиска.
- Утицаји других потенцијалних променљивих као што су вагинални исцедак, употреба тампона, испирање и променљиве у вези са прикупљањем узорка нису утврђени.
- Тест Хpert HPV v2 даје квалитативне резултате. Није могуће направити корелацију између величине Ct вредности и броја ћелија у инфицираном узорку.
- Перформансе теста Хpert HPV v2 нису процењене код пацијената млађих од 18 година.
- Перформансе теста Хpert HPV v2 нису процењене код жена са историјом хистеректомије.
- Тест Хpert HPV v2 није потврђен за употребу са узорцима вагиналног бриса које је прикупио лекар или пацијент.
- Тест Хpert HPV v2 није процењен код пацијената који се тренутно лече антимикуробним средствима за инфекције као што су хламидија или гонореја.
- Као и код многих дијагностичких тестова, резултате теста Хpert HPV v2 треба тумачити у комбинацији са другим лабораторијским и клиничким подацима који су доступни лекару.
- Учинак теста Хpert HPV v2 није процењен за особе које су примиле вакцину против ХПВ вируса.
- Тест Хpert HPV v2 није процењен у случајевима сумње на сексуално злостављање.
- Преваленција ХПВ инфекције у популацији може утицати на перформансе.
- Узорци који садрже мање од 1 ml раствора PreservCyt раствора сматрају се неадекватним за тест Хpert HPV v2.
- Перформансе теста Хpert HPV v2 нису процењене у узорцима грлића материце који су претходно обрађени за цитолошки преглед помоћу инструмената који нису ThinPrep 2000 Processor.
- Негативан резултат теста Хpert HPV v2 не искључује могућност цитолошких абнормалности или будућег или постојећег CIN2, CIN3 или карцинома.
- Тест Хpert HPV v2 детектује Е6/Е7 вирусну ДНК високоризичних типова ХПВ вируса 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68. Овај тест не открива Е6/Е7 ДНК нискоризичних типова ХПВ вируса (нпр. 6, 11, 42, 43, 44) јер не постоји клиничка корист за процену присуства нискоризичних типова ХПВ-а у контексту скрининга на рак грлића материце.
- Откривање ДНК високоризичног ХПВ вируса зависи од броја копија присутних у узорку и на њега могу утицати методе прикупљања узорка, фактори пацијента, стадијум инфекције и присуство ометајућих супстанци.
- Употреба овог производа мора бити ограничена на особље обучено за коришћење теста Хpert HPV v2.
- Код овог теста се могу појавити лажно позитивни или лажно негативни резултати.
- Мутације или полиморфизми у регионима који се везују за прајмер или сонду могу утицати на откривање циљаних типова ХПВ-а што резултира лажно негативним резултатом.

16 Kliničke performanse

Karakteristike kliničkih performansi Xpert HPV v2 testa procenjene su u multicentričnoj [sedam centara u SAD], prospektivnoj studiji u dve faze, koja je obuhvatala žene svih uzrasta upućene na kolonoskopsku procenu. Upućivanje je bilo zasnovano na jednom ili više abnormalnih rezultata Papa testa, abnormalnom rezultatu Papa testa u kombinaciji sa pozitivnim visokorizičnim rezultatom HPV testa, ili na drugoj kliničkoj sumnji na karcinom cerviksa. Dva ThinPrep uzorka (uzorak A i uzorak B) prikupljena su od svake ispitanice za vreme kolonoskopije kako bi se podržao citološki pregled i uporedno testiranje pomoću Xpert HPV v2 testa i dva FDA (Američka uprava za hranu i lekove (Food and Drug Administration, FDA)) odobrena, visokorizična rezultata HPV testova. Analize pomoću ovih uporednih metoda sprovedene su uz poštovanje odgovarajućih US-IVD uputstava priloženih u pakovanju. Uzorak A je obrađen za citološki pregled nakon čega je usledila analiza pomoću Xpert HPV v2 testa. Uzorak B je bio rezervisan za HPV analizu pomoću uporednih HPV testova i Xpert HPV v2 testa. Oba uzorka su prikupljena pomoću kombinacije endocervikalne četkice/špatule uz poštovanje uputstava priloženih u ThinPrep pakovanju. Prikupljene su najmanje dve cervikalne punch biopsije od svake ispitanice, kao i ECC za nezadovoljavajuće kolonoskopske procene, kod kojih je vizualizacija skvamokolumnarne granice bila slaba. Patološki pregled uzoraka biopsije i endocervikalne kiretaže (ECC) je najpre sproveden lokalno u okviru standardne nege / upravljanja pacijentom, a zatim na slepi način pomoću komisije od tri patologa za ekspertske pregled, kako bi se postigao konsenzus oko konačnog statusa cervikalne bolesti. Faza I regrutacije uključivala je 144 ispitanice (starosni opseg: 20-70 godina) sa 31 slučajeva $\geq$ CIN2. Podaci iz faze I korišćeni su za procenu skupova kliničkih preseka za test u odnosu na $\geq$ CIN2 i $\geq$ CIN3 krajnje tačke bolesti pomoću pristupa „Radne karakteristike primaoca“ (Receiver Operating Characteristic, ROC). Faza II regrutacije uključivala je 564 ispitanice (starosni opseg: 18–75 godina) sa 111 slučajeva $\geq$ CIN2. Podaci iz faze II su korišćeni za ponovnu definiciju kliničkih preseka u odnosu na $\geq$ CIN2 i $\geq$ CIN3 krajnje tačke bolesti pomoću ROC pristupa. Sprovedena je analiza homogenosti da bi se potvrdila sposobnost pulovanja rezultata iz faze I i faze II; širom višestruke populacije i parametara uzoraka, rezultati su sposobni za pulovanje.

Klinička osetljivost i specifičnost Xpert HPV v2 testa, uporedna metoda 1 i uporedna metoda 2 u skupu podataka faze II u odnosu na $\geq$ CIN2 status bolesti, sumirani su u [Tabela 2](#).

Tabela 2. Kliničke performanse u odnosu na $\geq$ CIN2 status bolesti^a

	Xpert HPV v2 test (uzorak A) ^b	Xpert HPV v2 test (uzorak B) ^c	Uporedna metoda 1 ^d	Uporedna metoda 2 ^e
Osetljivost	(99/109) 90,8% (83,8–95,5%)	(100/110) 90,9% (83,9–95,6%)	(103/111) 92,8% (86,3–96,8%)	(96/111) 86,5% (78,7–92,2%)
Specifičnost	(182/429) 42,4% (37,7–47,3%)	(194/446) 43,5% (38,8–48,2%)	(178/453) 39,3% (34,8–44,0%)	(212/451) 47,0% (42,3–51,7%)
Pozitivna prediktivna vrednost	(99/346) 28,6% (23,8–33,7%)	(100/352) 28,4% (23,8–33,4%)	(103/378) 27,2% (22,8–32,0%)	(96/335) 28,7% (23,9–33,8%)
Negativna prediktivna vrednost	(182/192) 94,8% (90,6–97,5%)	(194/204) 95,1% (91,2–97,6%)	(178/186) 95,7% (91,7–98,1%)	(212/227) 93,4% (89,3–96,3%)

^a Procene tačke su kako je navedeno. Intervali poverenja su Fišer-egzaktni CI od 95%.

^b n = 538. Devet QNS uzoraka za Xpert testiranje; 17 uzoraka neodređeno nakon početnog i ponovnog testiranja.

^c n = 556. Osm uzoraka neodređeno nakon početnog i ponovnog testiranja.

^d n = 564.

^e n = 562. Dva uzorka neodređena nakon početnog i ponovnog testiranja.

Klinička osetljivost i specifičnost Xpert HPV v2 testa, uporedna metoda 1 i uporedna metoda 2 u skupu podataka faze II u odnosu na $\geq$ CIN3 status bolesti, sumirani su u [Tabela 3](#).

Tabela 3. Kliničke performanse u odnosu na $\geq$ CIN3 status bolesti^a

	Xpert HPV v2 test (uzorak A) ^b	Xpert HPV v2 test (uzorak B) ^c	Uporedna metoda 1 ^d	Uporedna metoda 2 ^e
Osetljivost	(68/72) 94,4% (86,4–98,5%)	(69/73) 94,5% (86,6–98,5%)	(71/74) 95,9% (88,6–99,2%)	(64/74) 86,5% (76,5–93,3%)
Specifičnost	(187/465) 40,2% (35,7–44,8%)	(199/482) 41,3% (39,6–45,8%)	(182/489) 37,2% (32,9–41,7%)	(216/487) 44,4% (39,9–48,9%)
Pozitivna prediktivna vrednost	(68/346) 19,7% (15,6–24,2%)	(69/352) 19,6% (15,6–24,1%)	(71/378) 18,8% (15,0–23,1%)	(64/335) 19,1% (15,0–23,7%)
Negativna prediktivna vrednost	(187/191) 97,9% (94,7–99,4%)	(199/203) 98,0% (95,0–99,5%)	(182/185) 98,4% (95,3–99,7%)	(216/226) 95,6% (92,0–97,9%)

^a Procene tačke su kako je navedeno. Intervali poverenja su Fišer-egzaktni CI od 95%.

^b n = 537. Devet QNS uzoraka za Xpert testiranje; 17 uzoraka neodređeno nakon početnog i ponovnog testiranja; konsenzus za CIN2 naspram CIN3 statusa nije dostignut za jedan uzorak.

^c n = 555. Osam uzoraka neodređeno nakon početnog i ponovnog testiranja; konsenzus za CIN2 naspram CIN3 statusa nije dostignut za jedan uzorak.

^d n = 563. Konsenzus za CIN2 naspram CIN3 statusa nije dostignut za jedan uzorak.

^e n = 561. Dva uzorka neodređeno nakon početnog i ponovnog testiranja; konsenzus za CIN2 naspram CIN3 statusa nije dostignut za jedan uzorak.

Procena analitičkog poklapanja u skupu podataka faze II, demonstrirala je sveukupno poklapanje između Xpert HPV v2 testa i njega samog (uzorak A naspram uzorka B; n = 533 uparena poređenja) od 94,6% (95% CI 92,3–96,3; Kappa statistika 0,88). Sveukupno poklapanje između Xpert HPV v2 testa (uzorak B) i uporedne metode 1 (n = 556 uparenih poređenja) bilo je 92,4% (95% CI 89,9–94,5; Kappa statistika 0,83). Sveukupno poklapanje između Xpert HPV v2 testa (uzorak B) i uporedne metode 2 (n = 554 uparena poređenja) bilo je 87,4% (95% CI 84,3–90,0; Kappa statistika 0,73).

Kliničke performanse Xpert HPV v2 testa za uzorak A i B Papa testa, sortirani po starosnoj grupi ispitanice, bile su određene za oba statusa bolesti $\geq$ CIN2 i $\geq$ CIN3. Kliničke performanse vezano za $\geq$ CIN2 bolest predstavljene su u [Tabela 4](#), a kliničke performanse vezano za $\geq$ CIN3 bolest predstavljene su u [Tabela 5](#).

Tabela 4. Performanse Xpert HPV v2 testa naspram $\geq$ CIN2 bolesti, po starosnoj grupi

	Papa A		Papa B	
Starosna grupa	Osetljivost (95% CI)	Specifičnost (95% CI)	Osetljivost (95% CI)	Specifičnost (95% CI)
20–29	95,7% (85,5–99,5)	25,8% (19,1–33,4)	95,7% (85,5–99,5)	32,1% (24,9–39,9)
30–39	91,7% (77,5–98,2)	46,4% (38,3–54,6)	94,6% (81,8–99,3)	44,3% (36,4–52,4)
40–49	88,9% (65,3–98,6)	44,8% (32,6–57,4)	88,9% (65,3–98,6)	45,8% (34,0–58,0)

	Papa A		Papa B	
Starosna grupa	Osetljivost (95% CI)	Specifičnost (95% CI)	Osetljivost (95% CI)	Specifičnost (95% CI)
50–59	71,4% (29,0–96,3)	62,8% (46,7–77,0)	71,4% (29,0–96,3)	64,4% (48,8–78,1)
≥60	100% (2,5–100)	33,3% (9,9–65,1)	100% (2,5–100)	30,8% (9,1–61,4)

Tabela 5. Performanse Xpert HPV v2 testa naspram ≥CIN3 bolesti, po starosnoj grupi

	Papa A		Papa B	
Starosna grupa	Osetljivost (95% CI)	Specifičnost (95% CI)	Osetljivost (95% CI)	Specifičnost (95% CI)
20–29	96,7% (82,8–99,9)	23,8% (17,7–30,9)	100% (88,4–100)	30,1% (23,4–37,5)
30–39	90,9% (70,8–98,9)	43,1% (35,5–51,0)	91,3% (72,0–98,9)	40,7% (33,3–48,4)
40–49	92,9% (66,1–99,8)	43,7% (31,9–56,0)	92,9% (66,1–99,8)	44,7% (33,3–56,6)
50–59	100% (39,8–100)	62,2% (46,5–76,2)	100% (39,8–100)	63,8% (48,5–77,3)
≥60	100% (2,5–100)	33,3% (9,9–65,1)	100% (2,5–100)	30,8% (9,1–61,4)

Sprovedena je sekundarna klinička studija radi procene kliničkih performansi Xpert HPV v2 testa u populacijama koje su najbliže namenjenim populacijama putem organizovanih programa za skrining karcinoma cerviksa. Ova studija bila je multicentrična sa metodom poređenja i koja se zasnivala na preostalim uzorcima, prikupljenim u PreservCyt, dobijenih od žena starosti 20–60 godina, koje su učestvovala u organizovanim programima za skrining karcinoma cerviksa u UK. Sa retkim izuzecima, svi uzorci prikupljeni u ovoj studiji, prikupljeni su pomoću medicinskog sredstva u vidu metlice uz poštovanje uputstava priloženih u pakovanju ThinPrep. Iste dve uporedne metode bile su uključene u ovu studiju, sa uporednom metodom 1 kao primarnom uporednom metodom i uporednom metodom 2, kao sekundarnom uporednom metodom. Veličine uzoraka za ovu studiju bile izračunate za dve starosne grupe (žene starosti 20–29 godina i žene starosti 30–60 godina) koje bi podržale procenu poklapanja (sa CI od 95%) i izračunavanje Kappa statistike (sa CI od 95%) u odnosu na svaku uporednu metodu.

U ovoj studiji, preostali uzorci sa rezultatima citološke procene bili su podeljeni u tri alikvota za procenu pomoću Xpert HPV v2 testa i uporednih metoda 1 i 2. Sekvenca uklanjanja alikvota za analizu pomoću Xpert HPV v2 testa i uporedne metode 1 bila je randomizovana tako da je ~50% prvih alikvota korišćeno za Xpert HPV v2 analizu, a 50% sekundarnih alikvota je korišćeno za uporednu metodu 1. Treći alikvot je uvek bio rezervisan za analizu pomoću uporedne metode 2. Bez obzira na sekvencu alikvota, bočica sa izvornim uzorkom je pomešana pre uklanjanja svakog alikvota, kako bi se osigurala homogenost uzorka. Analiza uporednim metodama dovršena je uz poštovanje odgovarajućih CE-IVD uputstava priloženih u pakovanju, što je proceduralno bilo identično US-IVD uputstvima priloženim u pakovanju; analiza rezultata koristi parametre preseka iz US-IVD uputstava priloženih u pakovanju.

Analiza studijskih podataka demonstrirala je značajno poklapanje između Xpert HPV v2 testa i uporedne metode 1. Ovo poklapanje je nezavisno od starosne kategorije ispitanica (starost 20–29 i 30–60 godina) i citološkog statusa [normalno (NILM, Negativno na intraepitelnu leziju ili malignitet) i gore od normalnog (gore od NILM)]. Sažetak poklapanja između Xpert HPV v2 testa i uporedne metode 1, prikazan je u [Tabela 6](#).

Tabela 6. Poklapanje između Xpert HPV v2 testa i uporedne metode 1

Poklapanje poređenja	n	Procenat pozitivnog poklapanja	Procenat negativnog poklapanja	Sveukupni procenat poklapanja	Kappa statistika
Sveukupno^a	3.418	90,3% (87,8–92,5%)	97,1% (96,4–97,7%)	95,8% (95,1–96,5%)	0,87 (0,85–0,89)
Starost 20–29	833	92,7% (89,4–95,2%)	94,9% (92,6–96,7%)	94,0% (92,2–95,5%)	0,88 (0,84–0,91)
Starost 30–60	2.585	87,8% (83,7–91,2%)	97,6% (96,9–98,2%)	96,4% (95,6–97,1%)	0,84 (0,81–0,87)
Normalna citologija	2.975	85,1% (81,0–88,6%)	97,1% (96,8–98,0%)	95,8% (95,2–96,6%)	0,81 (0,78–0,85)
Citologija > normalna	443	96,7% (93,9–98,4%)	91,0% (85,1–95,1%)	94,8% (92,3–96,7%)	0,88 (0,83–0,93)

^a Procene tačke su kako je navedeno. Intervali poverenja su Fišer-egzaktni CI od 95%.

Analiza studijskih podataka demonstrirala je dobro poklapanje između Xpert HPV v2 testa i uporedne metode 2. Ovo poklapanje je nezavisno od starosne kategorije ispitanica (starost 20–29 i 30–60 godina) i citološkog statusa [normalno (NILM) i gore od normalnog (gore od NILM)]. Sažetak poklapanja između Xpert HPV v2 testa i uporedne metode 2, prikazan je u [Tabela 7](#).

Tabela 7. Poklapanje između Xpert HPV v2 testa i uporedne metode 2

Poklapanje poređenja	n	Procenat pozitivnog poklapanja	Procenat negativnog poklapanja	Sveukupni procenat poklapanja	Kappa statistika
Sveukupno^a	3.418	84,5% (81,8–87,3%)	96,5% (95,7–97,2%)	94,1% (93,3–94,9%)	0,82 (0,79–0,84)
Starost 20–29	833	94,2% (91,1–96,5%)	93,3% (90,7–95,3%)	93,6% (91,8–95,2%)	0,87 (0,83–0,90)
Starost 30–60	2.585	76,0% (71,2–80,3%)	97,2% (96,5–97,9%)	94,2% (93,3–95,1%)	0,75 (0,71–0,79)
Normalna citologija	2.975	77,9% (73,3–82,2%)	96,6% (95,9–97,3%)	94,3% (93,4–95,1%)	0,74 (0,70–0,78)
Citologija > normalna	443	92,5% (89,0–95,1%)	93,6% (87,8–97,2%)	92,8% (90,0–95,0%)	0,83 (0,77–0,89)

^a Procene tačke su kako je navedeno. Intervali poverenja su Fišer-egzaktni CI od 95%.

Kao dodatna mera analitičkog poklapanja, u ovoj studiji procenjena je stopa HPV pozitivnosti prema citološkom statusu. U uzorcima slične veličine, procenjenim prema svakoj metodi, stope HPV pozitivnosti prijavljene za tri HPV metode, slične su i generalno se poklapaju sa stopama HPV pozitivnosti, prijavljenim u drugim populacijama sa niskom prevalencom bolesti (npr. ALTS studija). Sažetak stopa HPV pozitivnosti merenih pomoću svake metode u skladu sa citološkim statusom, prikazan je u [Tabela 8](#).

Tabela 8. HPV pozitivnost prema metodi i citološkom statusu

Kategorija (UK/SAD)	Xpert HPV v2 analiza			Uporedna metoda 1			Uporedna metoda 2		
	Ukupno	Poz.	% poz. (95% CI)	Ukupno	Poz.	% poz. (95% CI)	Ukupno	Poz.	% poz. (95% CI)
Normalno/NILM	2.975	374	12,6 (11,4–13,8)	2.975	362	12,2 (11,0–13,4)	2.975	367	12,3 (11,2–13,6)
Granično/ASC-US	215	113	52,6 (45,7–59,4)	215	108	50,2 (43,4–57,1)	215	120	55,8 (48,9–62,6)
Niskogradna diskarioza (blaga) / LSIL ^a	149	116	77,9 (70,3–84,2)	149	120	80,5 (73,3–86,6)	149	126	84,6 (77,7–90,0)
Visokogradna diskarioza	28	28	100,0 (87,7–100)	28	27	96,4 (81,7–99,9)	28	28	100,0 (87,7–100)
Visokogradna diskarioza (teška) / HSIL ^b	35	35	100,0 (90,0–100)	35	34	97,1 (85,1–99,9)	35	35	100,0 (90,0–100)
Drugo	16	10	62,5 (35,4–84,8)	16	10	62,5 (35,4–84,8)	16	9	56,3 (29,9–80,2)
Ukupno	3.418	676	19,9 (18,5–21,2)	3.418	661	19,3 (18,0–20,7)	3.418	685	20,0 (18,7–21,4)

^a Niskogradna skvamozna intraepitelna lezija.

^b Visokogradna skvamozna intraepitelna lezija.

Podskup [245/3418 (7,2%)] uzoraka uključenih u ovu studiju je prethodno tretiran glacijalnom sirćetnom kiselinom (GAA) pre HPV procene pomoću Xpert HPV v2 testa i uporednih metoda. Jedan centar je koristio modifikovanu verziju komercijalne metodologije [70/1138 (6,2%); CytoLyt, Hologic, Crawley, UK, EU], dok su druga dva centra koristila laboratorijski razvijene procedure, zasnovane na Espostis metodi [148/1129 (13,1%), odnosno 22/1151 (1,9%)].^{11–13} Xpert HPV v2 test demonstrira dobro poklapanje u odnosu na uporedne metode, nezavisno od statusa prethodnog tretiranja sa GAA. Pogledajte [Tabela 9](#) i [Tabela 10](#).

Tabela 9. Poklapanje između Xpert HPV v2 testa i uporedne metode 1 u uzorcima koji su prethodno tretirani sa GAA^a

Poklapanje poređenja	n	Procenat pozitivnog poklapanja	Procenat negativnog poklapanja	Sveukupni procenat poklapanja	Kappa statistika
Prethodni tretman sa GAA	245	94,3% (86,0–98,4%)	96,6% (92,7–98,7%)	95,9% (92,6–98,0%)	0,90 (0,84–0,96)
Bez tretmana	3.173	89,8% (87,1–92,2%)	97,2% (96,5–97,8%)	95,8% (95,1–96,5%)	0,86 (0,84–0,89)

^a Procene tačke su kako je navedeno. Intervali poverenja su Fišer-egzaktni CI od 95%.

Tabela 10. Poklapanje između Xpert HPV v2 testa i uporedne metode 2 u uzorcima koji su prethodno tretirani sa GAA^a

Poklapanje poređenja	n	Procenat pozitivnog poklapanja	Procenat negativnog poklapanja	Sveukupni procenat poklapanja	Kappa statistika
Prethodni tretman sa GAA	245	87,3% (72,9–94,0%)	94,3% (89,7–97,2%)	92,2% (88,2–95,3%)	0,81 (0,73–0,89)
Bez tretmana	3.173	84,4% (81,2–87,0%)	96,6% (95,9–97,3%)	94,3% (93,4–95,0%)	0,82 (0,79–0,84)

^a Procene tačke su kako je navedeno. Intervali poverenja su Fišer-egzaktni CI od 95%.

17 Аналитички učinak

17.1 Гранична вредност детекције

Аналитичка осетљивост или гранична вредност детекције (енгл. limit of detection, LoD) теста Xpert HPV v2 је процењена коришћењем:

1. ХПВ позитивне ћелијске линије: ХПВ 16 (SiHa), ХПВ 18 (HeLa S3), ХПВ 45 (MS751) и ХПВ 68 (ME180) у раствору PreservCyt који садржи ХПВ негативну ћелијску линију (C33A) у позадини и
2. ДНК плазмиди 14 циљаних типова високоризичних типова ХПВ вируса у позадинској женској геномској ДНК.

ХПВ позитивне ћелијске линије

LoD за ХПВ 16, ХПВ 18, ХПВ 45 и ХПВ 68 процењена је анализом 20 репликата са најмање шест концентрација сваке ћелијске линије, користећи једну партију комплета теста Xpert HPV v2. LoD вредности су процењене пробит анализом. Наведене вредности LoD потврђене су анализом најмање 20 репликата разблажених до процењених концентрација LoD, користећи три партије комплета теста Xpert HPV v2. Наведена вредност LoD је дефинисана као концентрација на којој је позитивно 95% најмање 20 репликата по партији реагенса ([Tabela 11](#)).

ХПВ ДНК плазмиди

LoD за 14 ДНК плазмида високоризичних ХПВ вируса потврђен је са најмање 60 репликата, од стране два оператера и са три партије. Тестови су обављани различитим данима. Ниво (у копијама по PCR реакцији) на којем је укупна стварна позитивна стопа статистички већа од 95% обједињених у три партије реагенса одређен је за сваки ДНК плазмид ХПВ вируса ([Tabela 12](#)).

Tabela 11. Гранична вредност детекције: ХПВ позитивне ћелијске линије

ХПВ тип	Проц. LoD по пробиту (ћел./ml)	95% CI	99,9% CI	Ниво поузд. (ћел./ml)	Партија реаг.	Поз. од 20 реп.	Прос. Ct (циљ)	Ст. одс. Ct (циљ)	Прос. укупни Ct (циљ)	Ст. одс. ук. Ct (циљ)	% Поз.	Укупно % поз.
16	71	55–87	52–127	122	Партија 1	19	35,6	1,0	35,3	1,2	95	95,0
					Партија 2	19	35,0	1,4			95	
					Партија 3	19	35,4	1,2			95	
18	46	35–56	33–90	53	Партија 1	20	36,0	1,2	35,6	1,1	100	96,7
					Партија 2	19	35,3	0,9			95	

ХПВ тип	Проц. LoD по пробиту (ћел./ml)	95% CI	99,9% CI	Ниво поузд. (ћел./ml)	Партија реаг.	Поз. од 20 реп.	Прос. Ct (циљ)	Ст. одс. Ct (циљ)	Прос. укупни Ct (циљ)	Ст. одс. ук. Ct (циљ)	% Поз.	Укупно % поз.
					Партија 3	19	35,6	1,1			95	
45	180	150–211	142–266	173	Партија 1	19	37,0	1,2	37,1	1,1	95	96,7
					Партија 2	20	37,0	1,2			100	
					Партија 3	19	37,4	0,9			95	
68	267	231–304	221–366	366	Партија 1	20	35,9	0,6	36,0	0,6	100	96,7
					Партија 2	19	35,9	0,7			95	
					Партија 3	20	36,2	0,5			100	

Tabela 12. Гранична вредност детекције: ХПВ ДНК плазмиди

Циљ	Тестиран ниво копије	Број узорка	FN	% Поз.	Доњи једн. 95% CI	Укупни прос. Ct	Ст. одс. Ct
ХПВ 35	15	60	0	100	95,1%	33,9	0,426
ХПВ 39	20	60	0	100	95,1%	36,5	0,352
ХПВ 45	10	100	0	100	97,0%	35,6	0,533
ХПВ 51	10	100	0	100	97,0%	35,1	0,587
ХПВ 52	15	60	0	100	95,1%	34,7	0,543
ХПВ 56	15	101	0	100	97,1%	36,6	0,525
ХПВ 58	20	60	0	100	95,1%	33,7	0,412
ХПВ 59	10	100	0	100	97,0%	35,1	0,618
ХПВ 66	30	60	0	100	95,1%	36,6	0,33
ХПВ 68	15	100	0	100	97,0%	36,9	0,445
ХПВ 16	10	100	0	100	97,0%	35,1	0,559
ХПВ 18	10	141	1	99,3	96,7%	35,9	0,585
ХПВ 31	10	100	0	100	97,0%	34,2	0,529
ХПВ 33	10	100	0	100	97,0%	35,0	0,642

18 Preciznost analize i reproducibilnost

Preciznost i reproducibilnost Xpert HPV v2 testa procenjena je u 12-dnevnoj, multicentričnoj studiji u kojoj su dva operatera u svakom od tri centra slepo testirali 16-člani panel preciznosti dva puta dnevno. Ovaj panel se sastojao i od veštačkih uzoraka (kultivisane ćelije koje sadrže različite tipove HPV-a, koje u pozadini sadrže kultivisane ćelije koje ne sadrže HPV) i od pulovanih kliničkih uzoraka u PreservCyt. Svaki centar je koristio različitu konfiguraciju GeneXpert sistema (jedan centar je koristio samo GX IVs, jedan centar je koristio samo GX XVI, a jedan centar je koristio samo Infinity 80). Za svaki četvorodnevni period studijskog testiranja korišćene su tri serije Xpert HPV v2 testa. Na kraju studije, svaki član panela preciznosti procenjen je 144 puta. Podaci su sumirani prema kanalu analize, predstavljeni kao 16 za HPV 16 kanal, 18/45 za HPV 18 i HPV 45 kanal, 31 za HPV 31 i druge tipove kanala, 51 za HPV 51 i HPV 59 kanal i 39 za HPV 39 i druge tipove kanala. Pogledajte [Tabela 13](#) i [Tabela 14](#).

Tabela 13. Xpert HPV v2 preciznost i reproducibilnost: Opis panela i pozitivno poklapanje ^{a, b}

Uzorak (Cilj i relativna koncentracija)	Kanal analize	Centar 1		Centar 2		Centar 3		Ukupno poklapanje
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
Veštački uzorak (HPV 16 visoko negativan)	16	83,3% (20/24)	91,7% (22/24)	87,5% (21/24)	82,6% (19/23)	100% (23/23)	83,3% (20/24)	88,0% (125/142)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (142/142)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (142/142)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (142/142)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (142/142)
Veštački uzorak (HPV 16 nisko pozitivan)	16	87,5% (21/24)	95,7% (22/23)	95,8% (23/24)	100% (23/23)	95,8% (23/24)	95,8% (23/24)	95,1% (135/142)
	18/45	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	31	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	51	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	39	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
Veštački uzorak (HPV 16 umereno pozitivan)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (21/21)	95,8% (23/24)	100% (24/24)	99,3% (140/141)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (21/21)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (141/141)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (21/21)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (141/141)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (21/21)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (141/141)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (21/21)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (141/141)
Veštački uzorak (HPV 18 visoko negativan)	16	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)

Uzorak (Cilj i relativna koncentracija)	Kanal analize	Centar 1		Centar 2		Centar 3		Ukupno poklapanje
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
	18/45	83,3% (20/24)	86,4% (19/22)	79,2% (19/24)	87,5% (21/24)	95,8% (23/24)	91,7% (22/24)	87,3% (124/142)
	31	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	51	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	39	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
Veštački uzorak (HPV 18 nisko pozitivan)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	91,7% (22/24)	95,8% (23/24)	91,7% (22/24)	100% (24/24)	96,5% (139/144)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)
Veštački uzorak (HPV 18 umereno pozitivan)	16	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (141/141)
	18/45	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (141/141)
	31	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (141/141)
	51	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (141/141)
	39	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (141/141)
Veštački uzorak (HPV 68 visoko negativan)	16	100% (22/22)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (139/139)
	18/45	100% (22/22)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (139/139)

Uzorak (Cilj i relativna koncentracija)	Kanal analize	Centar 1		Centar 2		Centar 3		Ukupno poklapanje
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
	31	100% (22/22)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (139/139)
	51	100% (22/22)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (139/139)
	39	90,9% (20/22)	95,5% (21/22)	100% (24/24)	91,3% (21/23)	91,7 (22/24)	91,7 (22/24)	93,5% (130/139)
Veštački uzorak (HPV 68 nisko pozitivan)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (141/141)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (141/141)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (141/141)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (141/141)
	39	95,8% (23/24)	95,8% (23/24)	100% (23/23)	87,0% (20/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	96,5% (136/141)
Veštački uzorak (HPV 68 umereno pozitivan)	16	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	18/45	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	31	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	51	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	95,8% (23/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	39	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	95,8% (23/24)	99,3% (141/142)
Veštački uzorak (HPV 16/45/68 nisko pozitivan)	16	100% (24/24)	100% (23/23)	95,8% (23/24)	95,8% (23/24)	95,7% (22/23)	100% (24/24)	97,9% (139/142)
	18/45	87,5% (21/24)	95,7% (22/23)	79,2% (19/24)	87,5% (21/24)	95,7% (22/23)	95,8% (23/24)	90,1% (128/142)
	31	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (142/142)

Uzorak (Cilj i relativna koncentracija)	Kanal analize	Centar 1		Centar 2		Centar 3		Ukupno poklapanje
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
	51	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	95,8% (23/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	99,3% (141/142)
	39	91,7% (22/24)	95,7% (22/23)	91,7% (22/24)	91,7% (22/24)	95,7% (22/23)	95,8% (23/24)	93,7% (133/142)
Veštački uzorak (negativan)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (140/140)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (140/140)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (140/140)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (140/140)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (140/140)
Pulovani klinički uzorak (HPV 16, HPV 31)	16	50,0% (12/24)	20,8% (5/24)	33,3% (8/24)	18,2% (4/22)	8,3% (2/24)	20,8% (5/24)	25,4% (36/142)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	31	20,8% (5/24)	41,7% (10/24)	37,5% (9/24)	50,0% (11/22)	20,8% (5/24)	33,3% (8/24)	33,8% (48/142)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
Pulovani klinički uzorak (HPV 18, HPV 39)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)
	18/45	16,7% (4/24)	20,8% (5/24)	41,7% (10/24)	25,0% (6/24)	12,5% (3/24)	20,8% (5/24)	22,9% (33/144)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (144/144)

Uzorak (Cilj i relativna koncentracija)	Kanal analize	Centar 1		Centar 2		Centar 3		Ukupno poklapanje
		Op1	Op2	Op1	Op2	Op1	Op2	
	39	4,2% (1/24)	4,2% (1/24)	0% (0/24)	8,3% (2/24)	0% (0/24)	0% (0/24)	2,8% (4/144)
Pulovani klinički uzorak (HPV 42, HPV 51, HPV 59)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	95,8% (23/24)	100% (24/24)	99,3% (142/143)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (143/143)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (143/143)
	51	25,0% (6/24)	33,3% (8/24)	29,2% (7/24)	34,8% (8/23)	12,5% (3/24)	16,7% (4/24)	25,2% (36/143)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (143/143)
Pulovani klinički uzorak (HPV 52)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (142/142)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (142/142)
	31	20,8% (5/24)	41,7% (10/24)	33,3% (8/24)	41,7% (10/24)	8,7% (2/23)	30,4% (7/23)	29,6% (42/142)
	51	95,8% (23/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (142/142)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (23/23)	100% (142/142)
Pulovani klinički uzorak (negativan)	16	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	18/45	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	31	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	51	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)
	39	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (22/22)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (142/142)

^a Poklapanje za negativne i visoko negativne uzroke prikazano je kao % negativnih; nisko i umereno poklapanje pozitivnih uzoraka prikazano je kao % pozitivnih.

- ^b Studija je uključivala ukupno 34 neodređena: HPV 16 visoko neg.(2); HPV 16 nisko poz.(2); HPV 18 um. poz.(3); HPV 18 visoko neg.(3); HPV 18 um. poz.(3); HPV 68 visoko neg.(5); HPV 68 nisko poz.(3); HPV 68 um. poz.(2); HPV 16, 45, 68(2); CP-negativan(4); HPV 16, 31(2); HPV 42, 51, 59 (1); HPV 52(2); PC-negativan(2).

Tabela 14. Xpert HPV v2 reproducibilnost: Ct varijabilnost za članove panela^a

Uzorak (Cilj i relativna koncentracija)	Kanal analize (specifični analit)	n ^b	Srednja Ct	Između Centri		Između Operateri		Između Serije		Između dana		U okviru Analiza		Ukupno	
				SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
Veštački uzorak (HPV 16 visoko negativan)	16 (16)	12	38,4	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP
Veštački uzorak (HPV 16 nisko pozitivan)	16 (16)	135	35,4	0	0	0,605	1,7	0,425	1,2	0	0	1,003	2,8	1,246	3,5
Veštački uzorak (HPV 16 umereno pozitivan)	16 (16)	140	34,0	0	0	0,288	0,8	0,211	0,6	0	0	0,972	2,9	1,036	3,0
Veštački uzorak (HPV 18 visoko negativan)	18/45 (18)	22	39,2	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP
Veštački uzorak (HPV 18 nisko pozitivan)	18/45 (18)	139	35,9	0	0	0,408	1,1	0,414	1,2	0	0	1,149	3,2	1,287	3,6
Veštački uzorak (HPV 18 umereno pozitivan)	18/45 (18)	140	34,1	0	0	0	0	0,430	1,3	0,170	0,5	1,049	3,1	1,146	3,4
Veštački uzorak (HPV 68 visoko negativan)	39 (68)	116	39,5	0	0	0,811	2,1	0,296	0,7	0	0	1,025	2,6	1,340	3,4
Veštački uzorak (HPV 68 nisko pozitivan)	39 (68)	141	36,2	0,055	0,2	0,362	1,0	0,099	0,3	0,265	0,7	0,703	1,9	0,843	2,3
Veštački uzorak (HPV 68 umereno pozitivan)	39 (68)	142	34,7	0	0	0,060	0,2	0,196	0,6	0	0	0,789	2,3	0,815	2,3
Veštački uzorak (HPV 16/45/68 nisko pozitivan)	16 (16)	140	35,4	0,042	0,1	0,497	1,4	0,124	0,4	0	0	1,171	3,3	1,278	3,6
	18/45 (45)	133	37,2	0	0	0	0	0,454	1,2	0	0	1,586	4,3	1,649	4,4
	39 (68)	141	36,4	0,056	0,2	0	0	0	0	0,280	0,8	0,876	2,4	0,922	2,5
Veštački uzorak (negativan)	Negativno (HMBS)	140	28,9	0,126	0,4	0,323	1,1	0,115	0,4	0	0	0,714	2,5	0,802	2,8
Pulovani klinički uzorak (HPV 16, HPV 31)	16 (16)	41	37,5	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP
	31 (31)	97	38,2	0	0	0	0	0,356	0,9	0,453	1,2	1,411	3,7	1,524	4,0
Pulovani klinički uzorak (HPV 18, HPV 39)	18 (16)	47	39,7	0,643	1,6	0	0	0	0	1,148	2,9	1,388	3,5	1,913	4,8
	39 (39)	61	39,8	0	0	0,741	1,9	0	0	0	0	1,197	3,0	1,408	3,5
Pulovani klinički uzorak (HPV 42, HPV 51, HPV 59)	ND (42)	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP
	51 (51)	92	38,9	0,452	1,2	0	0	0	0	0,088	0,2	1,348	3,5	1,424	3,7
	59 (59)	0	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP
Pulovani klinički uzorak (HPV 52)	31 (52)	82	38,2	0,307	0,8	0	0	0	0	0	0	2,738	7,2	2,756	7,2

Uzorak (Cilj i relativna koncentracija)	Kanal analize (specifični analit)	n ^b	Srednja Ct	Između Centri		Između Operateri		Između Serije		Između dana		U okviru Analiza		Ukupno	
				SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
Pulovani klinički uzorak (negativan)	Negativno (HMBS)	142	33,3	0,132	0,4	0	0	0,559	1,7	0	0	0,876	2,6	1,047	3,1

^a NA ukazuje na nedovoljno kontinuiranih podataka za izvođenje ANOVA analize.

^b Rezultati sa Ct vrednostima koji nisu nula od 144.

19 Analitička specifičnost

Xpert HPV v2 testom testiran je panel od 47 mikroorganizama, uključujući bakterije, gljivice i viruse, koji se uobičajeno nalaze u ženskom urogenitalnom traktu, kao i 12 tipova blisko povezanih humanih papiloma virusa. Svi mikroorganizmi su spajkovani u HPV negativne ćelije (C33A) u rastvoru PreservCyt i u HPV negativne ćelije spajkovane HPV 16 pozitivnim ćelijama (SiHa) pri tri puta većoj granici detekcije. Mikroorganizmi i njihove testirane koncentracije navedeni su u [Tabela 15](#). Analitička specifičnost je bila 100% i nijedan mikroorganizam nije ometao detekciju HPV 16.

Tabela 15. Panel analitičke specifičnosti

Organizam	Koncentracija za test	Organizam	Koncentracija za test
<i>Bacteriodes fragilis</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	<i>Streptococcus pyogenes</i>	3 x 10 ⁶ CFU/ml
<i>Bifidobacterium breve</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	<i>Trichomonas vaginalis</i>	1 x 10 ⁶ CFU/ml
<i>Candida albicans</i>	4 x 10 ⁶ ćelije/ml	Adenovirus	1 x 10 ⁶ TCID ₅₀ /ml
<i>Candida glabrata</i>	1 x 10 ⁸ ćelije/ml	Cytomegalovirus (CMV)	1 x 10 ⁷ kopije/ml
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1 x 10 ⁸ EB ^a /ml	Epstein Barr virus (EBV)	1 x 10 ⁷ kopije/ml
<i>Clostridium perfringens</i>	3 x 10 ⁷ CFU/ml	Hepatitis B virus (HBV)	3,6 x 10 ⁶ IJ/ml
<i>Corynebacterium xerosis</i>	1 x 10 ⁷ ćelije/ml	Hepatitis C virus (HCV)	7,62 x 10 ² IJ/ml
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	Virus humane imunodefijencije 1 (HIV-1)	1 x 10 ⁶ kopije/ml
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	Herpes simplex virus 1 (HSV-1)	1 x 10 ⁷ kopije/ml
<i>Escherichia coli</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	Herpes simplex virus 2 (HSV-2)	1 x 10 ⁷ kopije/ml
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	8,7 x 10 ⁷ CFU/ml	Humani papiloma virus (HPV) 6	1,25 x 10 ⁷ kopije/ml
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	HPV 11	1,25 x 10 ⁷ kopije/ml
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1 x 10 ⁷ ćelije/ml	HPV 26	1,25 x 10 ⁷ kopije/ml
<i>Lactobacillus crispatus</i>	1 x 10 ⁷ ćelije/ml	HPV 30	1,25 x 10 ⁷ kopije/ml
<i>Lactobacillus delbrueckii</i>	1 x 10 ⁷ ćelije/ml	HPV 34	1,25 x 10 ⁷ kopije/ml
<i>Lactobacillus jensenii</i>	3 x 10 ⁷ CFU/ml	HPV 53	1,25 x 10 ⁷ kopije/ml
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	HPV 67	1,25 x 10 ⁷ kopije/ml

Organizam	Koncentracija za test	Organizam	Koncentracija za test
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	HPV 69	1,25 x 10 ⁷ kopije/ml
<i>Proteus mirabilis</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	HPV 70	1,25 x 10 ⁷ kopije/ml
<i>Proteus vulgaris</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	HPV 73	1,25 x 10 ⁷ kopije/ml
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	HPV 82	1,25 x 10 ⁷ kopije/ml
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 x 10 ⁸ CFU/ml	HPV 85	1,25 x 10 ⁷ kopije/ml
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3 x 10 ⁶ CFU/ml		

^a elementarna tela.

20 Potencijalno ometajuće supstance

Potencijalno ometajuće endogene i egzogene supstance koje mogu biti prisutne u cervikalnim uzorcima, procenjene su u odnosu na performanse Xpert HPV v2 testa. Supstance su pojedinačno razblažene u HPV negativnim ćelijama spajkovanim pomoću HPV 16 pozitivnih ćelija (siHa) pri tri puta većoj granici detekcije. Supstance i njihove testirane koncentracije navedene su u [Tabela 16](#). Ometanje je uočeno sa punom krvlju (0,25% z/z) u testiranom uzorku, ali ne i sa bilo kojim drugim endogenim supstancama pri datim test koncentracijama. Ometanje nije uočeno sa bilo kojim egzogenim supstancama pri datim koncentracijama, osim za Vagisil kremu protiv svraba (0,25% m/z) i Vagi Gard hidratantni gel (0,5% m/z). Guste kreme mogu dovesti da obustave pritiska pri koncentracijama iznad 0,25% m/z u testiranom uzorku.

Tabela 16. Potencijalno ometajuće supstance

Supstanca	Koncentracija
Puna krv	0,25% v/v
Mukus	0,15% v/v
Leukociti (PBMC)	1 x 10 ⁵ ćelije/ml
Vagisil krema protiv svraba	0,25% m/z
Klotrimazol vaginalna krema	0,25% m/z
Preparation H hemoroidalna krema	0,25% m/z
Mikonazol 3	0,25% m/z
Monistat 1	0,25% m/z
Zovirax krema za herpes	0,25% m/z
Vagisil hidratantna krema	10% m/z
Vagi-Gard hidratantni gel	0,5% m/z
KY Jelly lični lubrikant	10% m/z
Gard tuš protiv gljivica	10% v/v
Delfen vaginalna pena za kontracepciju	10% m/z
VH Essentials povidon-jod medicinski tuš	10% v/v
Norforms dezodorans supozitorije za žene	10% m/z

21 Prenosanje kontaminacije

Sprovedena je studija da bi se demonstriralo da GeneXpert samostalne patrone za jednokratnu upotrebu sprečavaju prenos kontaminacije u ciklusima negativnih uzoraka koji slede nakon velikog broja pozitivnih uzoraka u istom GeneXpert modulu. Studija se sastojala od negativnog uzorka, obrađenog u istom GeneXpert modulu odmah nakon veoma visoko pozitivnog HPV 16 uzorka (dovoljno visoko za prekoračenje 95% rezultata dobijenih iz uzoraka bolesnih pacijenata u populaciji kojoj je test namenjen). Ova šema testiranja je ponovljena 20 puta na dva GeneXpert modula u ukupno 42 ciklusa, sa rezultatima od 20 pozitivnih uzoraka i 22 negativna uzorka. Svih 20 pozitivnih uzoraka je tačno prijavljeno kao HPV 16 pozitivno, a sva 22 negativna uzorka su tačno prijavljena kao HPV negativna.

22 Сажетак безбедности и перформанси

Сажетак безбедности и перформанси за тест Xpert HPV v2 је доступан у бази података EUDAMED (<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>).

23 Reference

- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999; 189(1):12-19.
 - Division of STD Prevention (1999). Prevention of genital HPV infection and sequelae: report of an external consultants' meeting. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention. Retrieved January 4, 2012.
 - Kjaer SK, van den Brule AJC, Paull G, et al. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *BMJ.* 2002; 325(7364): 572-579.
 - De Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al. 2010. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *The Lancet.* 2010; 11(11): doi:10.1016/S1470-2045(10)70230-8.
 - Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJF, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer.* 2011;128: 927-935. doi:10.1002/ijc.25396.
 - Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. (Pogledajte poslednje izdanje.)
 - CLSI Publication M29. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. (Pogledajte poslednje izdanje.)
 - International Air Transport Association. Dangerous Goods Regulations, 48th Edition. 2007.
 - UREDBA (EZ) br. 1272/2008 EVROPSKOG PARLAMENTA I SAVETA od 16. decembra 2008. o klasifikaciji, označavanju i pakovanju supstanci i smeša, koja menja i ukida Listu izjava o predostrožnosti, Direktive 67/548/EEZ i 1999/45/EZ (izmena Uredbe (EZ)).
 - UREDBA (EZ) broj 1907/2006 EVROPSKOG PARLAMENTA I SAVETA od 18. decembra 2006. godine o registraciji, evaluaciji, autorizaciji i ograničavanju hemikalija (REACH), o osnivanju Evropske agencije za hemikalije, o izmeni Uredbe 1999/45/EZ i stavljanju van snage Uredbe Saveta (EEZ) broj 793/93 i Uredbe Komisije (EZ) broj 1488/94, kao i Uredbe Saveta 76/769/EEZ i Uredba Komisije 91/155/EEZ, 93/67/EEZ, 93/105/EZ i 2000/21/EZ.
- Hemijske opasnosti utvrđene Uredbom (EZ) br. 1272/2008 Evropskog parlamenta i Saveta od 16. decembra 2008. (o klasifikaciji, označavanju i pakovanju supstanci i smeša koja zamenjuje i ukida Direktive 67/548/EEZ i 1999/45/EZ i menja i dopunjuje Uredbu (EZ) br. 1907/2006) i UREDBOM (EZ) br. 1907/2006 EVROPSKOG PARLAMENTA I SAVETA od 18. decembra 2006. godine o registraciji, evaluaciji, autorizaciji i ograničavanju hemikalija (REACH), mogu se videti u Bezbednosnom listu dostupnom na adresi www.cepheid.com i www.cepheidinternational.com na kartici PODRŠKA (SUPPORT).
- Coleman DV, Chapman, PA. Preparatory techniques. In *Clinical Cytopathology*. London: Butterworths, 1989: 54.
 - Yam LT, Janckila AJ. A simple method of preparing smears from bloody effusions for cytodiagnosis. *Acta Cytol.* 1983; 27(2):114-118.
 - Bahr GF. Some considerations of basic cell chemistry. In *Compendium on Cytopreparative Techniques*. Tutorials of Cytology. 1974; 3rd Edition: 1.

24 Lokacije sedišta kompanije Cepheid i ekonomski operateri

Sedišta kompanije

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

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

Zakonski proizvođač



Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna
Sweden

Ovlašćeni predstavnik



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

Uvoznik



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

25 Техничка помоћ

Пре него што се обратите служби за техничку подршку компаније Cepheid, прикупите следеће информације:

- назив производа
- број партије
- серијски број инструмента
- поруке о грешци (ако их има)
- верзија софтвера и, ако је применљиво, број сервисне ознаке рачунара.

Korisnici treba da prijave ozbiljne incidente povezane sa testom kompaniji Cepheid i nadležnim vlastima države članice u kojoj se ozbiljni incident dogodio.

Tehnička podrška u SAD

Telefon: + 1 888 838 3222 I-mejl: techsupport@cepheid.com

Tehnička podrška u Francuskoj

Telefon: + 33 563 825 319 I-mejl: support@cepheideurope.com

Informacije za kontakt sa svim kancelarijama službe tehničke podrške kompanije Cepheid dostupne su na našem Internet sajtu: www.cepheid.com/en/support/contact-us.

26 Tabela simbola

Simbol	Značenje
	Kataloški broj
	Medicinsko sredstvo za <i>In Vitro</i> dijagnostiku
	Ne koristiti ponovo
	Kôd partije
	Pogledajte uputstvo za upotrebu
	Oprez
	Proizvođač
	Zemlja proizvodnje
	Sadrži dovoljno za <i>n</i> testova
	Kontrola
	Rok upotrebe
	CE oznaka – Evropska usklađenost
	Ograničenje temperature
	Biološki rizici
	Ovlašćeni predstavnik u Švajcarskoj
	Zemlja porekla: Švedska
	Uvoznik



27 Istorija revizija

Ažuriranje 302-6157 od rev. A do rev. B

Odeljak	Datum izdavanja	Opis promene
Rev B	08.25.	Odeljak 16: Korekcija numeričkih kliničkih podataka u tabeli 6, tabeli 7 i tekstu nakon tabele 8. Odeljak 24: Uklonjena adresa sedišta u EU.