

Xpert[®] BCR-ABL Ultra p190

REF GXBCRABLP190-CE-10

Упатство за употреба



Заштитен знак, патенти и изјави за авторски права

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.

© 2022–2026 Cepheid.

Cepheid®, логото на Cepheid, GeneXpert®, и Xpert® се заштитни знаци на Cepheid, регистрирани во САД и други земји.

Сите други заштитни знаци се сопственост на нивните соодветни сопственици.

КУПУВАЊЕТО НА ОВОЈ ПРОИЗВОД МУ ПРЕНЕСУВА НА КУПУВАЧОТ НЕПРЕНОСЛИВО ПРАВО ДА ГО КОРИСТИ ВО СОГЛАСНОСТ СО ОВА УПАТСТВО ЗА УПОТРЕБА. НИКАКВИ ДРУГИ ПРАВА НЕ СЕ ПРЕНЕСУВААТ ИЗРЕЧНО, СО ПОДРАЗБИРАЊЕ ИЛИ СО СПРЕЧУВАЊЕ НА ТВРДЕЊАТА. ДОПОЛНИТЕЛНО, НЕ СЕ ДОДЕЛУВААТ НИКАКВИ ПРАВА НА ПРЕПРОДАЖБА СО КУПУВАЊЕТО НА ОВОЈ ПРОИЗВОД.

© 2022–2026 Cepheid.

Погледнете во Дел 26, Историја на ревизии за опис на промените.

Xpert® BCR-ABL Ultra p190

За користење во *ин витро* дијагностика.

1 Заштитено име

Xpert® BCR-ABL Ultra p190

2 Вообичаено име

Xpert BCR-ABL Ultra p190

3 Предвидена цел

3.1 Предвидена употреба

Тестот Xpert® BCR-ABL Ultra p190 е *in vitro* дијагностички тест за употреба на Cepheid GeneXpert® Dx System за квантификација на транскрипти на mRNA на BCR-ABL1 p190 и ABL1 кај примероци на периферна крв на пациенти дијагностицирани со Филаделфија хромозом позитивна (Ph+) [t(9;22)(q34;q11)] хронична миелоидна леукемија (CML) и акутна лимфобластична леукемија (ALL) кои изразуваат тип e1a2 на фузионен транскрипт BCR-ABL1. Тестот користи автоматизирана, квантитативна полимераза верижна реакција со обратна транскриптаза во реално време (RT-qPCR) и е предвиден за мерење на процентуалниот сооднос на BCR-ABL1 p190 mRNA наспроти ABL1 mRNA кај пациенти со CML или ALL позитивни на t(9;22) во текот на следењето на лекувањето.

Тестот не следи други фузиони транскрипти кои произлегуваат од t(9;22) и не е предвиден за дијагноза на CML или ALL.

3.2 Предвиден корисник/предвидена средина

Тестот Xpert BCR-ABL Ultra p190 е предвиден да се користи од страна на обучени корисници во лабораториска средина.

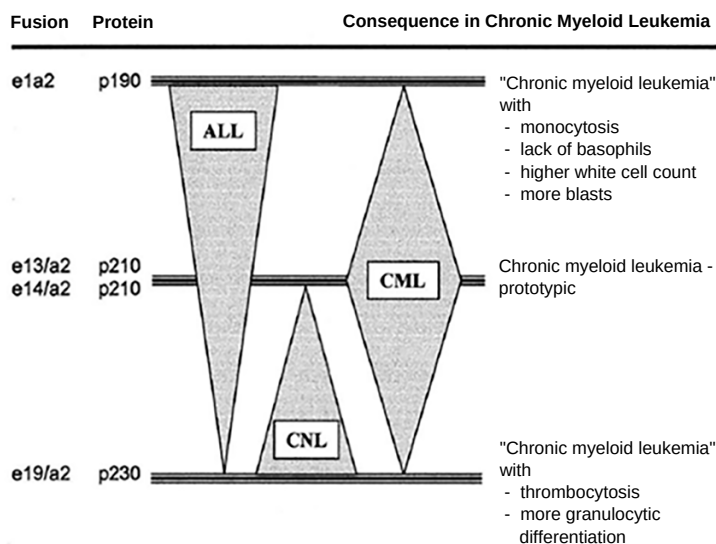
4 Резиме и објаснување

Филаделфија хромозом (Ph) е скратен хромозом кој произлегува од транслокацијата на делот 3' на генот на ABL на хромозомот 9 во делот 5' на генот на BCR на хромозомот 22. Преломната точка на генот на ABL е прилично постојана и се појавува на завршетокот на 5' на ексонот a2 додека преломната точка на генот на BCR е променлива, но главно се групира во 3 различни регии (регии на групирање на преломни точки или bcr). Во зависност од преломната точка на хромозомот 22, сегменти со различни големини се здружени со секвенците на 3' на генот на ABL. Има големи (M-bcr), мали (m-bcr) и микро преломни точки и секоја резултира со фузиони транскрипти на mRNA со различна големина.¹

Хромозомот Ph се забележува кај повеќе од 95 % од пациентите со хронична миелоидна леукемија (CML) и кај најмногу 20 – 30 % од возрасните лица со акутна лимфобластична леукемија (ALL), 5 % од децата со ALL и кај 1 – 2 % од пациентите со акутна миелоидна леукемија (AML).¹

Кај CML, BCR-ABL p210 е присутен кај повеќе од 95 % од пациентите, а се наоѓа и кај приближно 30 % од пациентите со ALL позитивни на Ph (Ph+). Кај преостанатите пациенти со Ph+ ALL и во ретки случаи на CML (1 – 3 %), BCR-ABL p190 е присутен. Кај CML, BCR-ABL p210 и p190 може да коегзистираат. Фузионите протеини p210 и p190 покажуваат зголемена активност на тирозин фосфокиназа во споредба со нормалниот протеин p145 c-abl.^{1,2}

Кај пациенти со Ph+ ALL, формата на p190 е откриена кај приближно 80 % од детската ALL со Ph+ и 20 – 40 % од адулtnата ALL со Ph+ ALL.¹ Освен тоа, зачестеноста на хромозомот Ph се зголемува со возраста и е присутна кај 10 % кај возрастите од 15 до 30 години, 25 % кај возрастите од 40 до 49 години и 20 - 40 % кај пациентите со ALL постари од 50 години.³⁻⁵



Акутната лимфобластична леукемија (ALL) е хематолошки малигнитет кај кој постои насобирање на незрели слабо диференцирани бели крвни клетки (WBC); лимфобласти, во коскената срж, крвта и другите ткива. ALL е класифицирана како редок карцином (број на болест што не припаѓа во ниту една група ORPHA:513; GARD 522) со преваленца од 1,7/100.000. Во Соединетите Американски Држави ALL е најчестиот карцином кај деца од раѓање до возраст од 15 години претставувајќи 75 % од сите случаи на детска леукемија.^{6, 7}

Присуството на хромозом Ph кај пациентите со ALL по консолидацијата е значителен показател за релапс и се препорачува следење. Меѓутоа, во моментот нема направено упатства кои ја дефинираат зачестеноста на следењето на пациентите со ALL со користење мерења на транскриптот на BCR-ABL p190 за откривање на минималната заостаната болест (MRD). Упатствата на NCCN имаат одредени временски точки за следење на BCR-ABL p210 кај пациентите со CML, така што мерењето на BCR-ABL p190 за следење на ALL се врши со слични зачестености.⁵

Хроничната миелоидна леукемија (CML) се карактеризира со присуството на хромозомот Ph со >95 % случаи поврзани со BCR-ABL p210, а само 1 – 3 % од случаите поврзани со BCR-ABL p190.^{2,3}

За разлика од меѓународниот стандард на Светската здравствена организација за BCR-ABL (MC на C3O) за транскриптот на p210, во моментот нема меѓународно призната референца што може да се користи за стандардизирање на фузионираниот транскрипт на p190. Затоа, тековните молекуларни анализи за p190 вообичаено го откриваат фузионираниот транскрипт и го даваат како процент во однос на изразувањето на внатрешниот контролен ген (на пр. ABL).

5 Принцип на процедурата

Xpert BCR-ABL Ultra p190 е автоматизиран тест за квантификување на количината на транскрипт на BCR-ABL1 p190 како сооднос на BCR-ABL p190/ABL1. Тестот се прави на Cepheid GeneXpert Dx System, што ги автоматизира и интегрира прочистувањето на примерокот, засилувањето на нуклеинската киселина и откривањето на целната секвенца кај едноставни или сложени примероци со користење тестови за RT-PCR и вгнездена PCR во реално време. Системот се состои од инструмент, компјутер и вчитан софтвер за извршување на тестовите и преглед на резултатите. За системот треба да се користат патрони за еднакратна употреба GeneXpert кои имаат реагенси за RT-PCR и вгнездена PCR и се носители на процесите RT-PCR и вгнездена PCR. За целосен опис на системот, погледнете го соодветното *GeneXpert Dx System Operator Manual*.

Патронот Xpert BCR-ABL Ultra p190 вклучува реагенси за откривање фузиони гени на BCR-ABL1 p190 кои произлегуваат од мала преломна точка, транслокациски e1a2 и транскрипт на ABL1 како ендегена контрола кај примероци на периферна крв. Количината на транскрипт на BCR-ABL1 p190 се квантифицира како процентуален сооднос на BCR-ABL1 p190/ABL1. Во тестот Xpert BCR-ABL Ultra p190 се вклучени две контроли – ендегената контрола (ABL1) и контрола за проверка на сондата (PCC). Ендегената контрола ABL1 ја нормализира целта на BCR-ABL1 p190 и гарантира дека во тестот се користи доволен примерок. PCC ги потврдува рехидратацијата на реагенсот, полнењето на епруветата за PCR и дека сите компоненти на реакцијата, вклучувајќи ги сондите и боите, се присутни и функционални во патронот.

6 Реагенси и инструменти

6.1 Испорачани материјали

Комплетот на тестот Xpert BCR-ABL Ultra p190 (GXBCRABLP190-CE-10) содржи доволно реагенси за обработка на 10 примероци за тестот или примероци за контрола на квалитетот. Комплетот го содржи следното:

Реагенси Xpert BCR-ABL Ultra

10 од секој по комплет

Протеиназа К (PK)	10 x 130 µl по вијала
Компонента	Состојка на реагенсот
Протеиназа К	<5 %

Реагенс за лиза (LY) (гванидиниум хлорид)	10 x 5,3 ml по вијала
Компонента	Состојка на реагенсот
Гванидиниум хлорид	25 – 50 %
Уреа	25 – 50 %
Натриум додецил сулфат	<2 %

Реагенс за испирање	10 x 2,9 ml по ампула
Компонента	Состојка на реагенсот
Етанол	<50 %
Гванидиниум тиоцијанат	<50 %

Xpert BCR-ABL Ultra p190 Патрони со епрувети за интегрирана реакција		10 по комплет
Компонента	Состојка на реагенсот	Количина
Зрно 1 (лиофилизирано)	Ензим: Taq полимераза на ДНК <50 U/ зрно	1 по патрон
	dNTP <0,05 %	
Зрно 2 (лиофилизирано)	Прајмери и сонди <0,005 %	1 по патрон
Зрно 3 (лиофилизирано)	Прајмери и сонди <0,005 %	1 по патрон
Зрно 4 (лиофилизирано)	Ензим: Taq полимераза на ДНК <50 U/ зрно	1 по патрон
	dNTP <0,05 %	
Реагенс за плакнење	Калиум хлорид <4 %	2 ml по патрон
	Натриум азид <0,1 %	

Реагенс за елуирање	Полиетилен гликол <15 %	2,5 ml по патрон
	Tween 20 <0,2 %	
	База Trizma <0,3 %	
	Хидрохлорид Trizma <0,1 %	
	Натриум азид <0,05 %	

CD
1 по комплект

- Датотека за дефинирање на анализата (ADF)
- Упатство за увезување на ADF во софтверот GeneXpert Dx
- Упатство за употреба (прилог во пакувањето)

Белешка

Безбедносните листови (SDS) се достапни на www.cepheid.com или www.cepheidinternational.com во картичката ПОДДРШКА (SUPPORT).

Белешка

Протеинскиот стабилизаторот од говедско потекло во топчињата од овој производ е произведен и изработен исклучиво од говедска плазма со потекло од Соединетите Американски Држави. Животните не беа хранети со преживарски протеин или друг животински протеин; животните беа тествани пред и по смртта. Во текот на обработката, немаше мешање на материјалот со други животински материјали.

Белешка

Сертификатите за анализата и податочните листови со спецификациите на сериите се достапни преку одделот за техничка поддршка на Cepheid.

6.2 Потребни материјали коишто не се испорачани

- GeneXpert Dx System (каталогскиот број се разликува во зависност од конфигурацијата): Инструмент GeneXpert, компјутер, скенер на баркод и прирачник за оператор.
- За GeneXpert Dx System: верзија 6.2 на софтверот GeneXpert Dx или понова
- Печатач: Ако е потребен печатач, контактирајте со техничката поддршка на Cepheid за да организирате купување на препорачан печатач.
- Миксер за центрифугирање
- Микроцентрифуга (1000 x g минимално)
- Пипети и врвови за пипети со филтер за аеросоли
- Конусни спрувети од 50 ml
- Апсолутен етанол од класа на реагенс

7 Чување и постапување

- Чувајте ја содржината на комплетот Xpert BCR-ABL Ultra p190 на 2 – 8°C до рокот на траење даден на етикетата.
- Не отворајте го капакот на патронот сè додека не сте подготвени да го извршите тестот.
- Не користете ги патроните на кои им поминал рокот на траење.
- Реагенсот за испирање е бистра, безбојна течност. Не користете го реагенсот за испирање ако се заматил или обезбоил.
- Дваесет (20) минути пред започнувањето на процедурата, извадете го примерокот на крв, патронот и реагенсите за подготовка на примероци од местото за чување за да им овозможите да дојдат на собна температура (20 – 30°C).

8 Предупредувања и мерки за претпазливост

8.1 Општо

- За користење во *in vitro* дијагностика.
- Третирајте ги сите биолошки примероци, вклучувајќи ги и употребените патрони и реагенси, како способни за пренесување заразни агенси. Бидејќи честопати не може да се знае кој може да биде заразен, сите биолошки примероци треба да се третираат со стандардни мерки за претпазливост. Упатства за постапување со примероците се достапни во Центрите за контрола и спречување на болестите на САД⁹ и Институтот за клинички и лабораториски стандарди.¹⁰
- Следете ги безбедносните процедури воспоставени од вашата институција за работењето со хемикалии и постапувањето со биолошки примероци.
- Карактеристиките на ефикасноста на овој тест се утврдени само со крв земена во епрувети EDTA. Не е направена процена на ефикасноста на овој тест со други типови примероци.
- Веродостојните резултати зависат од соодветното земање на примероците, транспортот, чувањето и обработката. До неточни резултати од тестот може да дојде поради неправилен избор, ракување или чување на примероците, техничка грешка, збрка на примероците или поради тоа што целиот транскрипт во примерокот е под границата на откривање (LoD) на тестот. Неопходно е внимателно почитување на упатствата во овој прилог во пакувањето и во *GeneXpert Dx System Operator Manual* за да се избегнат погрешни резултати.
- Правењето на тестот Xpert BCR-ABL Ultra p190 надвор од препорачаните опсези на температурата за чување и времето на чување на комплетот или примерокот може да даде погрешни или неважечки резултати.
- Биолошките примероци, уредите за пренос и употребените патрони треба да се сметаат како способни за пренесување заразни агенси за кои се потребни стандардни мерки за претпазливост. Следете ги процедурите за еколошки отпад на вашата институција за правилно фрлање на употребените патрони и неупотребените реагенси. Овие материјали може да покажат карактеристики на хемиски опасен отпад за којшто се потребни специфични државни или регионални процедури за фрлање. Ако државните или регионалните прописи не даваат јасни насоки за правилно фрлање, биолошките примероци и употребените патрони треба да се фрлат според упатствата на СЗО (Светска здравствена организација) за постапување и фрлање медицински отпад.¹¹

8.2 Примероци

- Одржувајте правилни услови на чување во текот на транспортот на примероците за да го загарантирате интегритетот на примероците (погледнете во Дел 10). Не е проценета стабилноста на примероците во услови на испорака кои се разликуваат од оние што се препорачани.
- Не замрзнувајте ги примероците на цела крв.
- Правилното земање, чување и транспорт на примероците се суштински за точни резултати.

8.3 Тест/Реагенс

- Не заменувајте ги реагенсите Xpert BCR-ABL Ultra p190 со други реагенси.
- Не отворајте го капакот на патронот Xpert BCR-ABL Ultra p190 освен при додавањето примерок и реагенс за испирање.
- Не употребувајте патрон што паднал по неговото вадење од пакувањето.
- Не тресете го патронот. Тресењето или испуштањето на патронот по отворањето на капакот на патронот може да даде неважечки резултати. Не ставајте ја етикетата со идентификацискиот код на примерокот на капакот на патронот или на етикетата со баркод на патронот.
- Не употребувајте патрон со оштетена етикета со баркод. Не употребувајте патрон што има оштетена епрувета за реакција.
- Патроните Xpert BCR-ABL Ultra p190 треба да се на собна температура (20 °C – 30 °C) кога се користат за тестирање.
- Секој патрон за еднократна употреба Xpert BCR-ABL Ultra p190 се користи за обработка на еден тест. Не употребувајте ги обработените патрони повторно.
- Не употребувајте ги врвовите на пипетите повторно.
- Не користете патрон ако изгледа влажен или ако изгледа дека запечатувањето на капакот е оштетено.
- Не користете го патронот Xpert BCR-ABL Ultra p190 ако се додаде реагенс во погрешниот отвор. Не отворајте ги патроните Xpert BCR-ABL Ultra p190 по завршувањето на тестот.
- Предвидете еден комплет на пипети и реагенси исклучиво за подготовка на примерокот.

- Носете чисти лабораториски мантили и ракавици. Менувајте ги ракавиците меѓу постапувањето со секој примерок.
- Доколку дојде до истекување на примерок или контрола, ставете ракавици и впијте го истекувањето со хартиени крпи. Темелно исчистете ги и дезинфицирајте ги сите лабораториски работни површини со свежо подготвен раствор од 0,5 % натриум хипохлорит во дестилирана или дејонизирана вода (разредете белило за домаќинство 1:10). Конечната активна концентрација на хлорот треба да биде 0,5 %. Откако работната површина ќе се исуши, продолжете со бришење на површината со 70 % алкохол. За опремата, следете ги препораките на производителот за деконтаминација на опремата. Алтернативно, следете ги стандардните процедури на вашата институција за случаи на контаминација или истекување.
- Употребените патрони може да содржат потенцијално инфективни материјали, како и високо засилени цели на PCR. Не отворајте и не обидувајте се да промените кој било дел од патронот за фрлање.

9 Хемиски опасности^{12,13}

Белешка Безбедносните листови (SDS) се достапни на www.cepheid.com или www.cepheidinternational.com во картичката **ПОДДРШКА (SUPPORT)**.

Белешка Информациите подолу се однесуваат на протеиназата К, лизата, реагенсите за испирање и плакнење.

- Пиктограм на опасности на глобално хармонизираниот систем на ОН: 
- Збор што дава знак: ОПАСНОСТ
- **Изјави за опасност на глобално хармонизираниот систем на ОН**
 - Штетно ако се проголта H302
 - Високо запалива течност и пареа H225
 - Предизвикува иритација на кожата H315
 - Предизвикува сериозна иритација на очите H319
 - Може да предизвика поспаност или вртоглавица H336
 - Се претпоставува дека предизвикува генетски оштетувања H341
- **Изјави за мерки за претпазливост на глобално хармонизираниот систем на ОН**
 - **Превенција**
 - За посебни упатства пред употребата, погледнете го безбедносниот податочен лист.
 - Не постапувајте додека не ги прочитате и разберете сите безбедносни мерки за претпазливост.
 - Користете лична заштитна опрема: ракавици, заштита за очите, штитник за лицето и облека.
 - Да се користи само во добро проветрени места.
 - Да се чува подалеку од топлина, искри, отворен пламен и/или жешки површини.
 - Да се избегнува вдишување на маглата, пареите или аеросолите.
 - Темелно измијте ги рацете по ракувањето.
 - **Реакција**
 - Во случај на ПОЖАР: Користете соодветен медиум за гасење.
 - Ако се ВДИШЕ: Извадете го настраданото лице на свеж воздух и ставете го да се одмора во положба што е погодна за дишење.
 - Повикајте ЦЕНТАР ЗА ТОКСИКОЛОГИЈА или доктор/лекар ако жртвата не се чувствува добро.
 - Ако ИСТЕЧЕ: Веднаш отстранете ја контаминираната облека. Ако се најде на кожата или косата, исплакнете со вода/туш.
 - Ако се појави ИРИТАЦИЈА НА КОЖАТА: Побарајте медицинска помош.
 - Ако дојде во допир СО ОЧИТЕ: Извадете ги контактните леќи, ако носите. Темелно плакнете ги очите со вода неколку минути. Ако продолжи иритацијата на очите: Побарајте медицинска помош.
 - Специфичен третман: погледнете ги дополнителните мерки за прва помош во безбедносниот податочен лист.
 - Ако дојде до изложување или постои загриженост дека дошло до изложување: Побарајте медицинска помош.
 - **Чување/Фрлање**

- Да се чува во фрижидер.
- Чувајте ги садовите цврсто затворени.
- Фрлете ја содржината и/или садот во согласност со локалните, регионалните, државните и/или меѓународните прописи.

10 Земање, транспорт и чување на примероците

- Тестот бара да се земат примероци на цела крв во вакуумски епрувети EDTA. Примероците може да се задржат најмногу 72 часа на 2 – 8°C пред употребата. Плазмата не треба да се одвојува од клетките.
- Правилното земање, чување и транспорт на примероците се суштински за функцијата на тестот.

11 Процедура

11.1 Пред да започнете

Дваесет (20) минути пред започнувањето на процедурата, извадете го примерокот на крв, реагенсите за подготовка на примероци и патроните од фрижидерот за да им овозможите да дојдат на собна температура. Кратко центрифугирајте ја протеиназата К (РК) во микроцентрифуга за да ја издвоите.

Важно Извадете го патронот од картонското пакување пред подготовката на примерокот. (Погледнете во Дел 11.2, Подготовка на примерокот.)

Важно Започнете го тестот на инструментот GeneXpert Dx во рок од 1 час од додавањето на подготвениот примерок во патронот.

11.2 Подготовка на примерокот

11.2.1 Подготовка на примерок со непознат број на бели крвни клетки (WBC) или примероци со помалку од 30 милиони WBC/ml

1. Додајте 100 µl РК (протеиназа К) на дното на нова конусна епрувета од 50 ml.
2. Погрижете се добро да го промешате примерокот на крв со превртување на епруветата за земање крв 8 пати непосредно пред пипетирањето. Видете во упатството на производителот за епруветата за земање крв EDTA.
3. Додајте 4 ml од примерокот на крв во епруветата во која веќе е ставена протеиназа К.
4. Континуирано мешајте го примерокот со центрифугален миксер на максималната поставка 3 секунди.
5. Инкубирајте го на собна температура 1 минута.
6. Додајте 2,5 ml од реагенсот за лиза (LY) во истата епрувета.

Белешка Задржете го преостанатиот реагенс за лиза за да го употребите повторно во чекор 13.

7. Континуирано мешајте го примерокот со центрифугален миксер на максималната поставка 10 секунди.
8. Инкубирајте го на собна температура 5 минути.
9. Континуирано мешајте го примерокот со центрифугален миксер на максималната поставка 10 секунди.
10. Инкубирајте го на собна температура 5 минути.
11. Мешајте го примерокот со потчукнување на дното на епруветата 10 пати.
12. Пренесете 1 ml од подготвениот лизат во нова конусна епрувета од 50 ml.

Белешка Преостанатиот лизат може да се користи за повторно тестирање. Чувајте го преостанатиот лизат на 2 – 8°C најмногу 4 часа или складиран на -20°C или постудено најмногу 24 седмици.

13. Додајте 1,5 mL од задржаниот реагенс за лиза (LY) од чекор 6 во новата конусна епрувета со лизат.
14. Континуирано мешајте го примерокот со центрифугален миксер на максималната поставка 10 секунди.
15. Инкубирајте го на собна температура 10 минути.

16. Додајте 2 ml од апсолутниот етанол од класа на реагенс (испорачан од корисникот) во истата конусна епрувета.
17. Континуирано мешајте го примерокот со центрифугален миксер на максималната поставка 10 секунди. Ставете ја настрана.
18. Фрлете ги преостанатите РК или реагенси за LY.

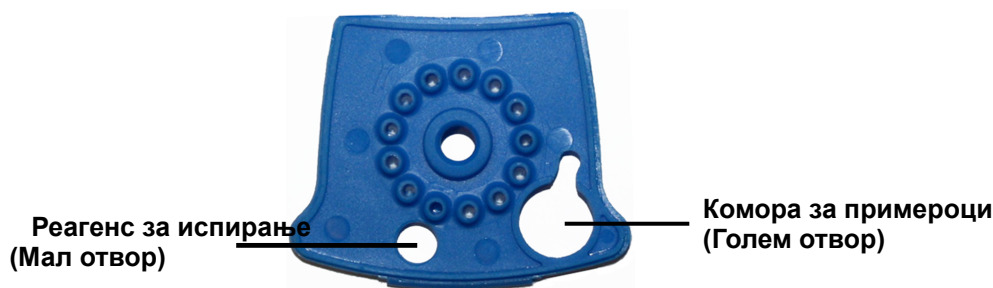
11.2.2 Подготовка на примерок со број на WBC поголем од 30 милиони клетки/ml

1. Додајте 100 µl РК (протеиназа К) на дното на нова конусна епрувета од 50 ml.
2. Погрижете се добро да го промешате примерокот на крв со превртување на епруветата за земање крв 8 пати непосредно пред пипетирањето. Видете во упатството на производителот за епруветата за земање крв EDTA.
3. Додајте 50 µl од примерокот на крв во епруветата во која веќе е ставена протеиназа К.
4. Континуирано мешајте го примерокот со центрифугален миксер на максималната поставка 3 секунди.
5. Инкубирајте го на собна температура 1 минута.
6. Додајте 2,5 ml од реагенсот за лиза (LY) во истата епрувета.
7. Континуирано мешајте го примерокот со центрифугален миксер на максималната поставка 10 секунди.
8. Инкубирајте го на собна температура 5 минути.
9. Континуирано мешајте го примерокот со центрифугален миксер на максималната поставка 10 секунди.
10. Инкубирајте го на собна температура 5 минути.
11. Додајте 2 ml од апсолутниот етанол од класа на реагенс (испорачан од корисникот) во истата конусна епрувета.
12. Континуирано мешајте го примерокот со центрифугален миксер на максималната поставка 10 секунди. Ставете ја настрана.
13. Фрлете ги преостанатите РК или реагенси за LY.

11.3 Подготовка на патронот

За да го додадете примерокот во патронот Xpert BCR-ABL Ultra p190:

1. Извадете го патронот од картонското пакување.
2. Проверете дали патронот има оштетување. Не користете го ако е оштетен.
3. Подигнете го капакот на патронот и пренесете ја целата содржина на ампулата со реагенс за испирање (1) во комората за реагенс за испирање (мал отвор). Видете Слика 1.
4. Пипетирајте ја целата содржина на подготвениот примерок во комората за примероци (голем отвор). Видете Слика 1.



Слика 1. Xpert BCR-ABL Ultra p190 Патрон (поглед одозгоре)

5. Затворете го капакот на патронот. Погрижете се капакот цврсто да чкрапне на место. Започнете тест (погледнете во Дел 11.4, Започнување на тестот).

11.4 Почнување на тестот

Во овој дел се наведени основните чекори за извршување на тестот. За детални упатства, погледнете во *GeneXpert Dx System Operator Manual*.

Важно Пред да започнете тест, уверете се дека на инструментот се извршува верзијата 6.2 на софтверот GeneXpert Dx или понова верзија и дека во софтверот е увезена точната датотека за дефинирање на анализата (ADF).

Белешка

Чекорите што ги следите може да се разликуваат ако администраторот на системот го променил стандардниот работен процес на системот.

1. Вклучете го инструментот GeneXpert:

Ако го користите инструментот GeneXpert Dx, прво вклучете го инструментот GeneXpert Dx, а потоа вклучете го компјутерот. Софтверот GeneXpert ќе се активира автоматски. Ако не се активира, кликнете двапати на иконата за кратенка на софтверот GeneXpert Dx на работната површина на Windows®.

2. Најавете се на софтверот на системот на инструменти GeneXpert со користење на вашето корисничко име и лозинка.
3. Во прозорецот на **системот GeneXpert (GeneXpert System)**, кликнете на **Создај тест (Create Test)** (GeneXpert Dx). Се појавува прозорецот **Создај тест (Create Test)**. Се појавува полето за дијалог **Скенирај баркод на идентификацискиот код на пациентот (Scan Patient ID barcode)**.
4. Скенирајте го или внесете го Идентификацискиот код на пациентот (Patient ID). Ако го внесувате Идентификацискиот код на пациентот (Patient ID), погрижете се правилно да го внесете Идентификацискиот код на пациентот (Patient ID). Идентификацискиот код на пациентот (Patient ID) е поврзан со резултатите од тестот и е прикажан во прозорецот **Преглед на резултатите (View Results)** и во сите извештаи. Се појавува полето за дијалог **Скенирај баркод на идентификацискиот код на примерокот (Scan Sample ID barcode)**.
5. Скенирајте го или внесете го Идентификацискиот код на примерокот (Sample ID). Ако го внесувате Идентификацискиот код на примерокот (Sample ID), погрижете се правилно да го внесете Идентификацискиот код на примерокот (Sample ID). Идентификацискиот код на примерокот (Sample ID) е поврзан со резултатите од тестот и е прикажан во прозорецот **Преглед на резултатите (View Results)** и во сите извештаи. Се појавува полето за дијалог **Скенирај баркод на патронот (Scan Cartridge Barcode)**.
6. Скенирајте го баркодот на патронот. Со користење на информациите од баркодот, софтверот автоматски ги исполнува полињата за следните ставки: Избери анализа (Select Assay), Идентификациски код на серијата реагенси (Reagent Lot ID), Сериски број на патронот (Cartridge SN) и Рок на траење (Expiration Date).

Белешка

Ако баркодот на патронот не може да се скенира, тогаш повторете го тестот со нов патрон. Ако сте го скенирале баркодот на патронот во софтверот и датотеката за дефинирање на анализата (ADF) е недостапна, ќе се појави екран кој укажува дека датотеката за дефинирање на анализата (ADF) не е вчитана во системот. Ако се појави овој екран, контактирајте со службата за техничка поддршка на Cepheid.

7. Кликнете на **Започни тест (Start Test)**. Во прозорецот за дијалог што се појавува, внесете ја вашата лозинка, ако е потребно.
8. Отворете ја вратата на модулот на инструментот со зелената светилка што трепка и вчитајте го патронот.
9. Затворете ја вратата. Тестот започнува и зелената светилка престанува да трепка. Кога ќе заврши тестот, светилката се исклучува.
10. Почекајте системот да ја отклучи бравата на вратата пред да ја отворите вратата на модулот. Потоа, извадете го патронот.
11. Фрлете ги искористените патрони во соодветните садови за отпадни примероци според стандардните практики на вашата институција.

12 Преглед и печатење на резултатите

Во овој дел се наведени основните чекори за преглед и печатење на резултатите. За подетални упатства за начинот на преглед и печатење на резултатите, погледнете во *GeneXpert Dx System Operator Manual*.

1. Кликнете на иконата **Преглед на резултати (View Results)** за преглед на резултатите.
2. По завршувањето на тестот, кликнете на копчето **Извештај (Report)** во прозорецот **Преглед на резултати (View Results)** за преглед или генерирање датотека за извештај во формат PDF.

13 Контрола на квалитет

Секој тест вклучува ендогена контрола (ABL) и контрола за проверка на сондата (PCC).

Ендогена контрола на ABL – Ендогената контрола на ABL потврдува дека во тестот се користи доволен примерок. Дополнително, оваа контрола открива инхибиција поврзана со примероци на тестот PCR во реално време. ABL е успешна ако ги исполнува доделените критериуми за прифатливост.

Контрола за проверка на сондата (PCC) – Пред почетокот на реакцијата PCR, системот GeneXpert го мери флуоресцентниот сигнал од сондите за да ја следи рехидратацијата на зрната, полнењето на епруветата за реакција и дали сите компоненти на реакцијата се функционални во патронот. PCC е успешна ако ги исполнува доделените критериуми за прифатливост.

14 Интерпретирање на резултатите

Квантитативните резултати од Xpert BCR-ABL Ultra p190 се дадени како процентуален сооднос на BCR-ABL1 p190/ABL1. Примерите на можните резултати и интерпретации се прикажани во Табела 1.

Табела 1. Xpert BCR-ABL Ultra p190 Можни резултати и интерпретација

Проверка на сондата*	ABL Ct*	e1a2 Ct*	Xpert BCR-ABL Ultra p190 Резултат од тестот	Белешки
УСПЕШНО (PASS)	УСПЕШНО (PASS)	ПОЗИТИВЕН	ОТКРИЕН Е BCR-ABL p190 [#,## %] (BCR-ABL p190 DETECTED [#,##%])	Дадена е вредност на пресметан процентуален сооднос. Видете Слика 2.
			ОТКРИЕН Е BCR-ABL p190 [под LoD; <0,0065 %] (BCR-ABL p190 DETECTED [Below LoD;<0.0065%])	Пресметаниот процентуален сооднос е под границата на откривање и не е даден. Видете Слика 3.
			ОТКРИЕН Е BCR-ABL p190 [над горната LoQ] (BCR-ABL p190 DETECTED [Above upper LoQ])	Пресметаниот процентуален сооднос е над границата на квантификација и не е даден. Видете Слика 4.
		НЕГАТИВЕН	НЕ Е ОТКРИЕН BCR-ABL p190 [доволен транскрипт на ABL] (BCR-ABL p190 NOT DETECTED [Sufficient ABL transcript])	Прагот на циклусот на e1a2 е нула или над прагот на прифатливост. Видете Слика 5.
		НЕВАЖЕЧКИ (INVALID)	НЕВАЖЕЧКИ [превисок транскрипт на BCR-ABL p190] (INVALID [Too high BCR-ABL p190 transcript])	Прагот на циклусот на e1a2 е под прагот на прифатливост.
	НЕУСПЕШНО (FAIL)	ПОЗИТИВЕН, НЕГАТИВЕН или НЕВАЖЕЧКИ (INVALID)	НЕВАЖЕЧКИ [нема транскрипт на ABL] (INVALID [No ABL transcript])	Вредноста на прагот на циклусот на ABL е нула. Не е откриен ABL. Видете Слика 6.
			НЕВАЖЕЧКИ [недоволен транскрипт на ABL] (INVALID [Insufficient ABL transcript])	Прагот на циклусот на ABL е над прагот на прифатливост. Видете Слика 7.
			НЕВАЖЕЧКИ [превисок транскрипт на ABL] (INVALID [Too high ABL transcript])	Прагот на циклусот на ABL е под прагот на прифатливост.
		НЕВАЖЕЧКИ (INVALID)	НЕВАЖЕЧКИ [превисоки транскрипти на BCR-ABL p190 и ABL] (INVALID [Too high BCR-ABL p190 and ABL transcripts])	Вредностите на прагот на циклусот и на e1a2 и на ABL се под праговите на прифатливост. Видете Слика 8.
НЕУСПЕШНО (FAIL)	УСПЕШНО (PASS) или НЕУСПЕШНО (FAIL)	ПОЗИТИВЕН, НЕГАТИВЕН или НЕВАЖЕЧКИ (INVALID)	ГРЕШКА (ERROR)	Контролата за проверка на сондата не ги исполни критериумите за прифатливост. Видете Слика 9.

Проверка на сондата*	ABL Ct*	e1a2 Ct*	Xpert BCR-ABL Ultra p190 Резултат од тестот	Белешки
* За детали, погледнете ја картичката Резултати за анализите во софтверот на системот GeneXpert Dx				

Белешка Системиите GeneXpert автоматски ги пресметуваат резултатите врз основа на вредности на *прагот на циклусот* (Ct) генерирани од тестот и параметри специфични за серијата доделени во текот на производството. Софтверот го применува следниот алгоритам, каде што вредноста на ΔCt (Delta Ct) се добива од ABL Ct минус BCR-ABL p190 Ct, а ефикасноста (E) и факторот на зголемување (SF) се вредности специфични за серијата:

Процентуален сооднос = ефикасност(ΔCt) x фактор на зголемување x 100

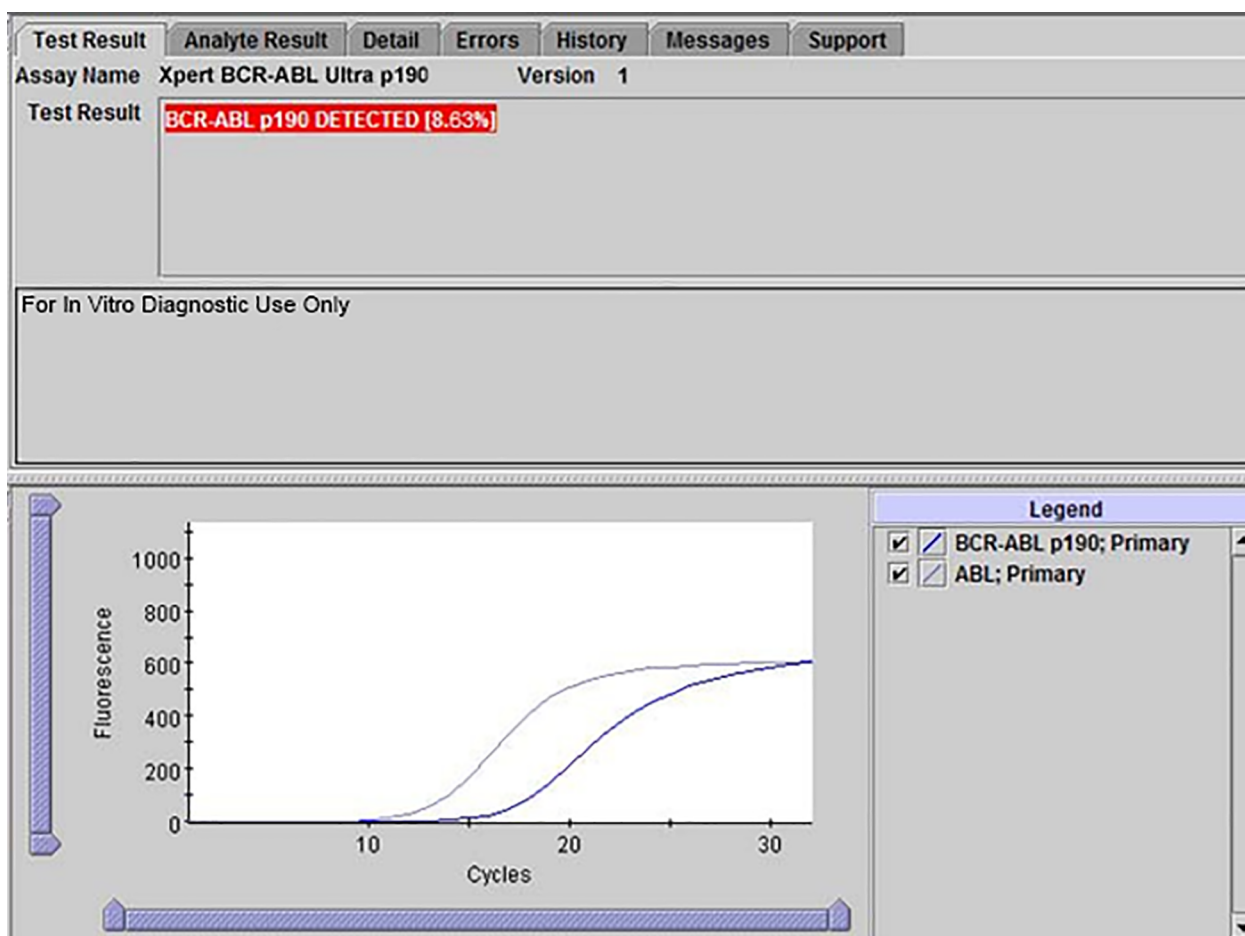
Белешка Вредностите на ефикасноста и факторот на зголемување ја калибрираат квантификацијата на транскриптите на BCR-ABL1 p190 (e1a2) и ABL1 за да ги копираат броевите на *in vitro* транскрибираните примарни стандарди на РНК (IVT-RNA) на синтетичката РНК на BCR-ABL p190 и ABL1. Вредностите на ефикасноста и факторот на зголемување се вградени во рамките на секој баркод на патроните. Податочните листови со спецификациите на сериите се достапни преку одделот за техничка поддршка на Cepheid.

14.1 ОТКРИЕН Е BCR-ABL p190 [#,##]% (BCR-ABL p190 DETECTED [#,##]%)

За резултат „ОТКРИЕН Е BCR-ABL p190 [#,## %] (BCR-ABL p190 DETECTED [#,##]%)“, BCR-ABL p190 може да се открие со праг на циклусот на BCR-ABL p190 поголем или еднаков на „8“ и помал или еднаков на граничната вредност од „32“ и праг на циклусот на ABL поголем или еднаков на „8“ и помал или еднаков на „18“.

Пример: ABL Ct = 11,4; BCR-ABL p190 Ct = 15,6; ΔCt = -4,2
 $E_{\Delta Ct}$ специфично за серијата = 2,05; SF = 1,76
% сооднос = $2,05^{(-4,2)} \times 100 \times 1,76 = 8,63 \%$

Резултат: **ОТКРИЕН Е BCR-ABL p190 [8,63 %] (BCR-ABL p190 DETECTED [8.63%])**. Видете Слика 2.



Слика 2. Прозорец за преглед на резултатите на GeneXpert Dx:
ОТКРИЕН Е BCR-ABL p190 [8,63 %] (BCR-ABL p190 DETECTED [8.63%])

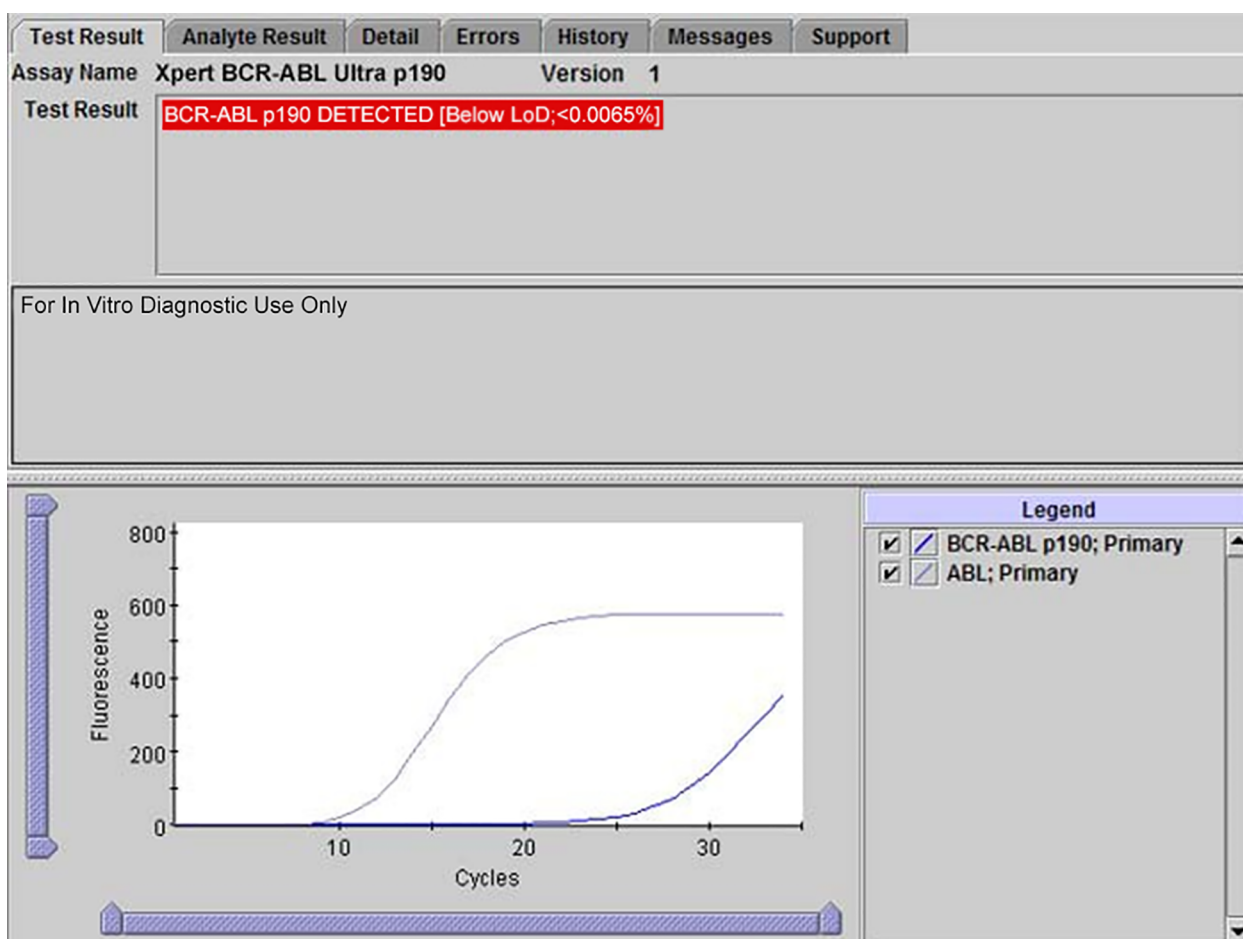
14.2 ОТКРИЕН Е BCR-ABL p190 [под LoD; < 0,0065 %] (BCR-ABL p190 DETECTED [Below LoD; <0.0065%])

BCR-ABL p190 е откриен на ниво од < 0,0065 %.

За резултат „ОТКРИЕН Е BCR-ABL p190 [под LoD; < 0,0065 %] (BCR-ABL p190 DETECTED [Below LoD; <0.0065%])“, BCR-ABL p190 може да се открие со праг на циклусот на BCR-ABL p190 поголем или еднаков на „8“ и помал или еднаков на граничната вредност од „32“ и праг на циклусот на ABL поголем или еднаков на „8“ и помал или еднаков на „18“.

Пример: ABL Ct = 10,1; BCR-ABL p190 Ct = 24,8; $\Delta Ct = -14,8$
 $E_{\Delta Ct}$ специфично за серијата = 2,05; $SF = 1,76$
 $\% \text{ сооднос} = 2,05^{(-14,8)} \times 100 \times 1,76 = 0,0044 \%$ е помал од дефинираната LoD на тестот на 0,0065 %

Резултат: ОТКРИЕН Е BCR-ABL p190 [под LoD; < 0,0065 %] (BCR-ABL p190 DETECTED [Below LoD; <0.0065%]). Погледнете на Слика 3.



Слика 3. Прозорец за преглед на резултатите на GeneXpert Dx: ОТКРИЕН Е BCR-ABL p190 [под LoD; < 0,0065 %] (BCR-ABL p190 DETECTED [Below LoD; <0.0065%])

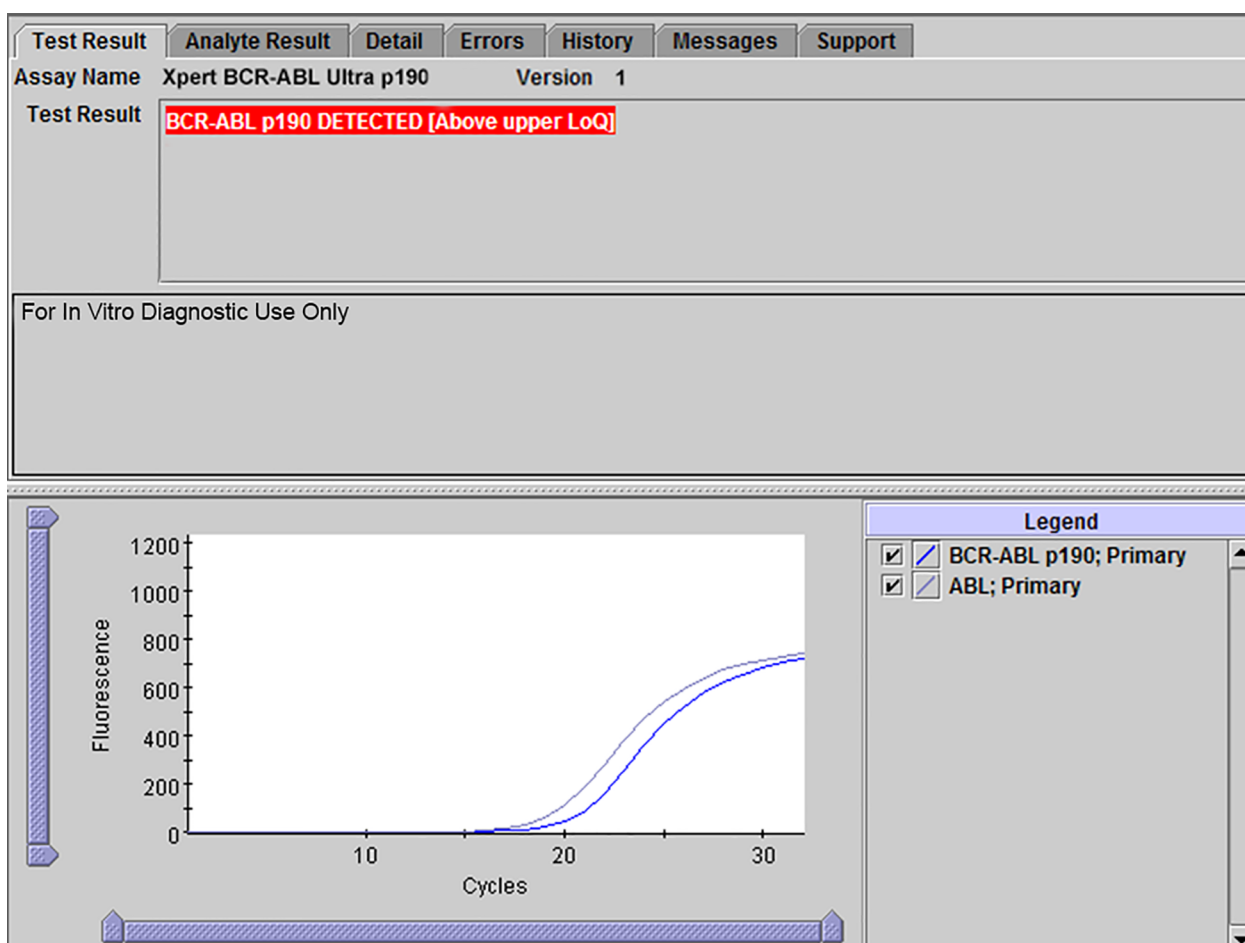
14.3 ОТКРИЕН Е BCR-ABL p190 [над горната LoQ] (BCR-ABL p190 DETECTED [Above upper LoQ])

BCR-ABL p190 е откриен на ниво >25 %.

За резултат „ОТКРИЕН Е BCR-ABL p190 [над горната LoQ] (BCR-ABL p190 DETECTED [Above upper LoQ])“, BCR-ABL p190 може да се открие со праг на циклусот на BCR-ABL p190 поголем или еднаков на „8“ и помал или еднаков на граничната вредност од „32“ и праг на циклусот на ABL поголем или еднаков на „8“ и помал или еднаков на „18“.

Пример: ABL Ct = 17,2; BCR-ABL p190 Ct = 18,7; $\Delta Ct = -1,6$
 $E_{\Delta Ct}$ специфично за серијата = 2,05; $SF = 1,76$
 $\% \text{ сооднос} = 2,05^{(-1,6)} \times 100 \times 1,76 = 56,6 \%$ е поголем од дефинираната горна LoQ на тестот на 25 %

Резултат: ОТКРИЕН Е BCR-ABL p190 [над горната LoQ] (BCR-ABL p190 DETECTED [Above upper LoQ]). Видете Слика 4.



Слика 4. Прозорец за преглед на резултатите на GeneXpert Dx: ОТКРИЕН Е BCR-ABL p190 [над горната LoQ] (BCR-ABL p190 DETECTED [Above upper LoQ])

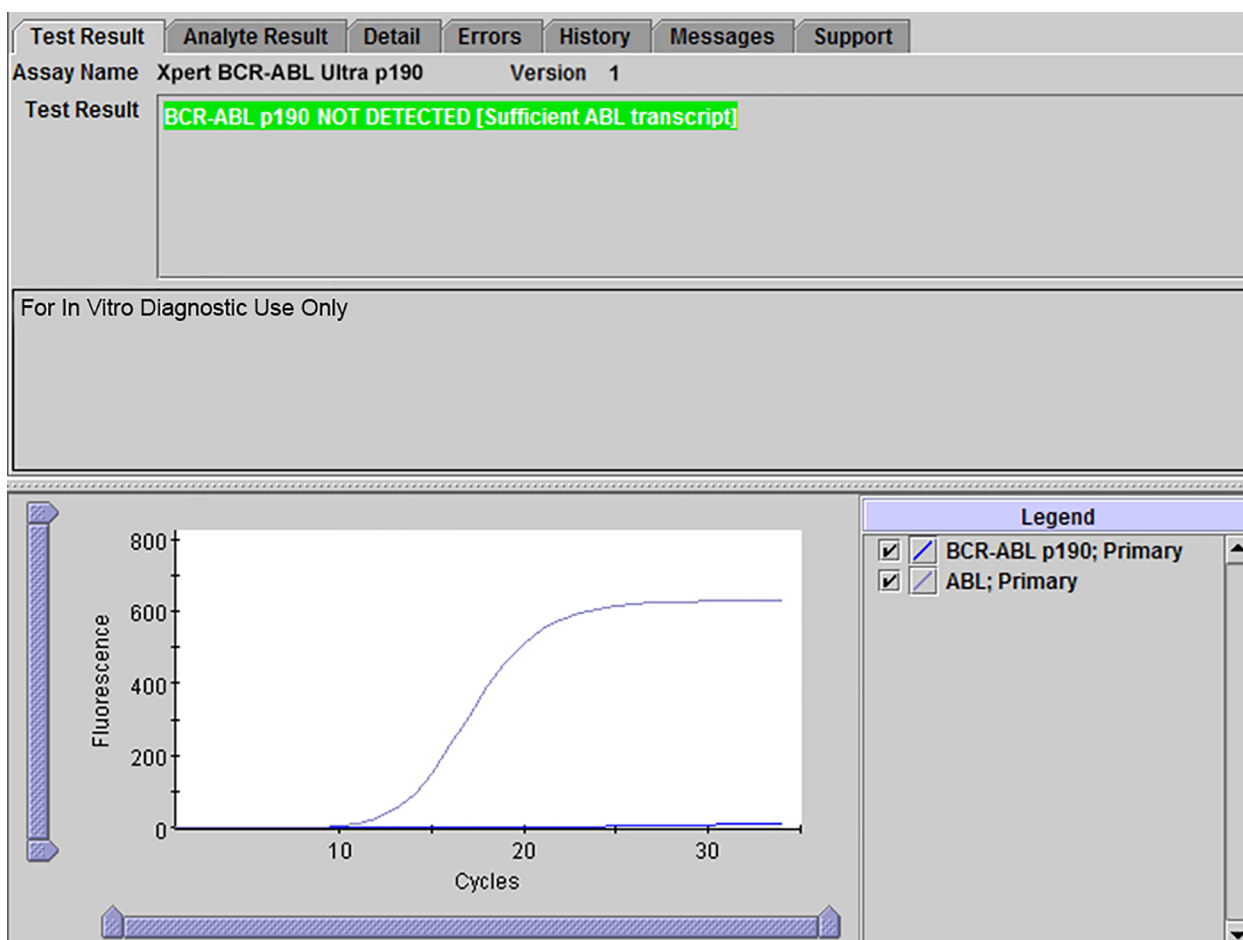
14.4 НЕ Е ОТКРИЕН BCR-ABL p190 [доволен транскрипт на ABL] (BCR-ABL p190 NOT DETECTED [Sufficient ABL transcript])

BCR-ABL p190 беше откриен со праг на циклусот на BCR-ABL p190 еднаков на „0“ или поголем од граничната вредност од „32“ и праг на циклусот на ABL поголем од „8“ и помал или еднаков на „18“.

Кога BCR-ABL p190 не може да се открие со праг на циклусот на BCR-ABL p190 еднаков на „0“ или поголем од граничната вредност од „32“, софтверот GeneXpert најпрво го бара прагот на циклусот на ABL за да потврди дали прагот на циклусот на ABL е поголем или еднаков на „8“ и помал или еднаков на „18“ за да загарантира дека има „Доволен транскрипт на ABL“ („Sufficient ABL transcript“). Видете Табела 2.

Пример: BCR-ABL p190 Ct = 0; ABL Ct = 11,6 е помал од „18“.

Резултат: НЕ Е ОТКРИЕН BCR-ABL p190 [доволен транскрипт на ABL] (BCR-ABL p190 NOT DETECTED [Sufficient ABL transcript]). Видете Слика 5.



Слика 5. Прозорец за преглед на резултатите на GeneXpert Dx: НЕ Е ОТКРИЕН BCR-ABL p190 [доволен транскрипт на ABL] (BCR-ABL p190 NOT DETECTED [Sufficient ABL transcript])

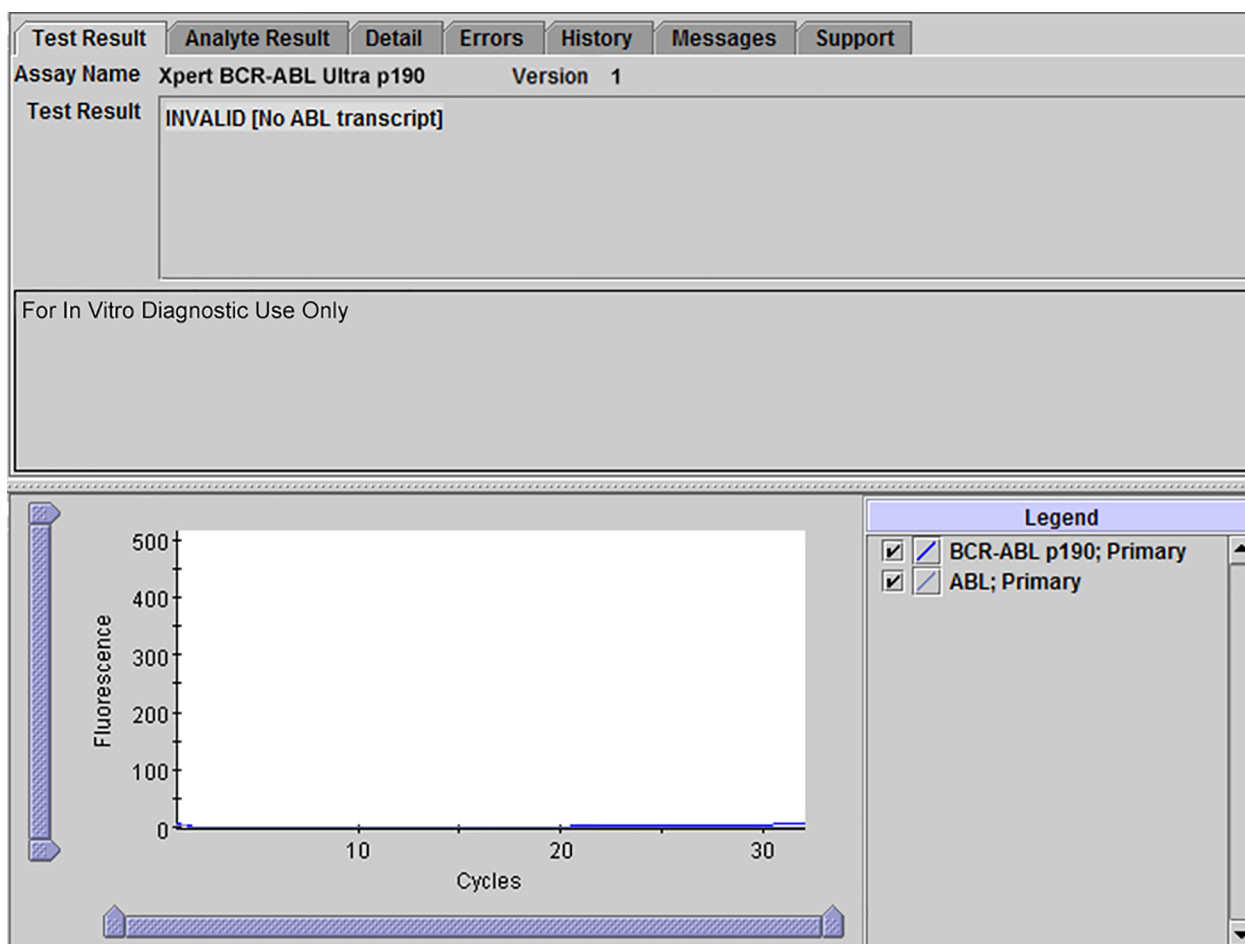
14.5 НЕВАЖЕЧКИ [нема транскрипт на ABL] (INVALID [No ABL transcript])

BCR-ABL p190 не беше откриен со праг на циклусот на ABL еднаков на „0“.

Кога BCR-ABL p190 е откриен или не е откриен, софтверот GeneXpert најпрво го бара прагот на циклусот на ABL за да потврди дали прагот на циклусот на ABL е помал или еднаков на „18“ за да загарантира дека има „Доволен транскрипт на ABL“ („Sufficient ABL transcript“). Погледнете во Дел 16, Водич за решавање проблеми.

Пример: BCR-ABL p190 Ct = 0; ABL Ct = 0.

Резултат: НЕВАЖЕЧКИ [нема транскрипт на ABL] (INVALID [No ABL transcript]). Погледнете на Слика 6.



Слика 6. Прозорец за преглед на резултатите на GeneXpert Dx:
НЕВАЖЕЧКИ [нема транскрипт на ABL] (INVALID [No ABL transcript])

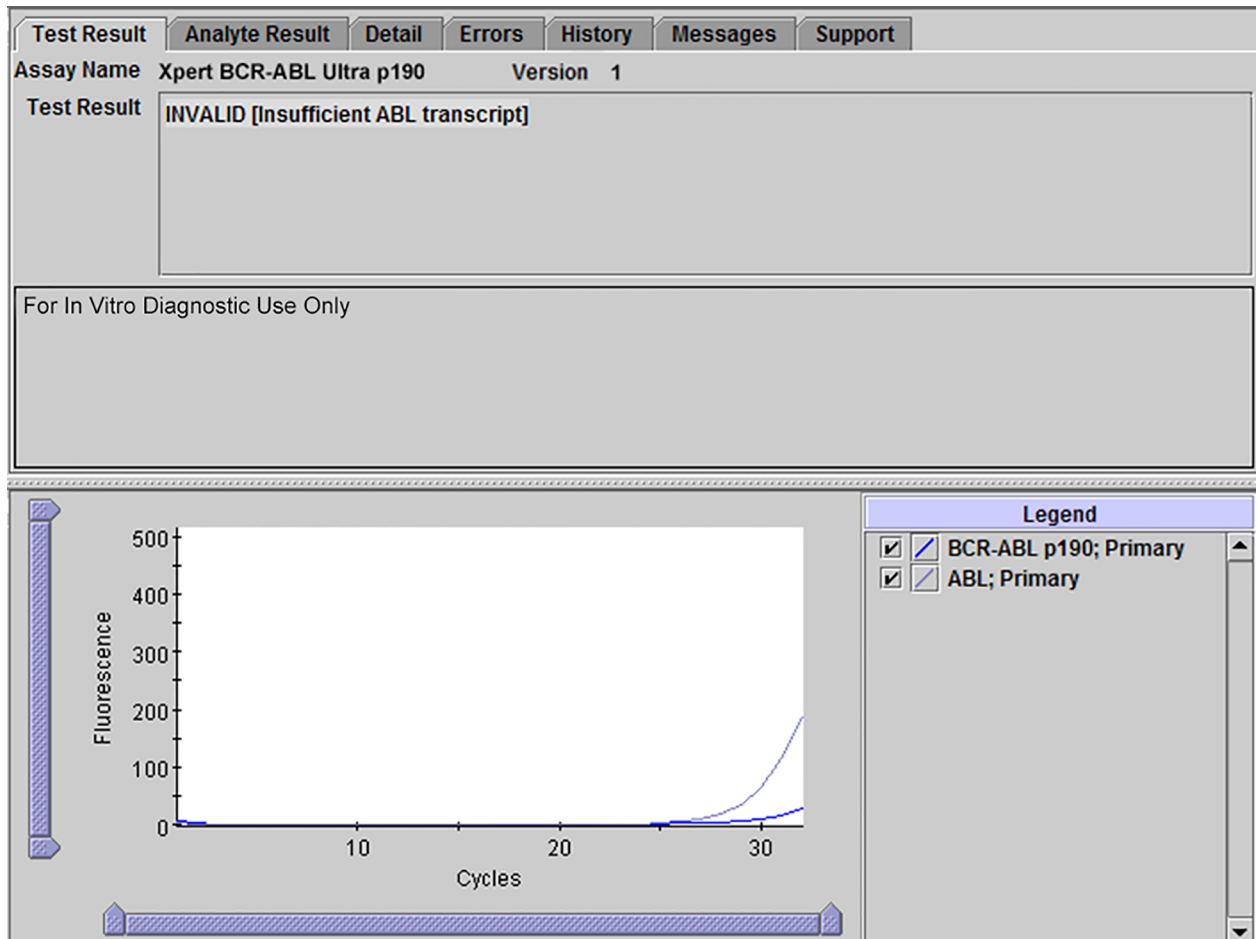
14.6 НЕВАЖЕЧКИ [недоволен транскрипт на ABL] (INVALID [Insufficient ABL transcript])

BCR-ABL p190 не беше откриен со праг на циклусот на ABL поголем од „18“.

Кога BCR-ABL p190 е откриен или не е откриен, софтверот GeneXpert најпрво го бара прагот на циклусот на ABL за да потврди дали прагот на циклусот на ABL е помал или еднаков на „18“ за да загарантира дека има „Доволен транскрипт на ABL“ („Sufficient ABL transcript“). Погледнете во Дел 16, Водич за решавање проблеми.

Пример: BCR-ABL p190 Ct = 31,2; ABL Ct = 28 е поголем од „18“.

Резултат: **НЕВАЖЕЧКИ [недоволен транскрипт на ABL] (INVALID [Insufficient ABL transcript])**. Видете Слика 7.



Слика 7. Прозорец за преглед на резултатите на GeneXpert Dx: НЕВАЖЕЧКИ [недоволен транскрипт на ABL] (INVALID [Insufficient ABL transcript])

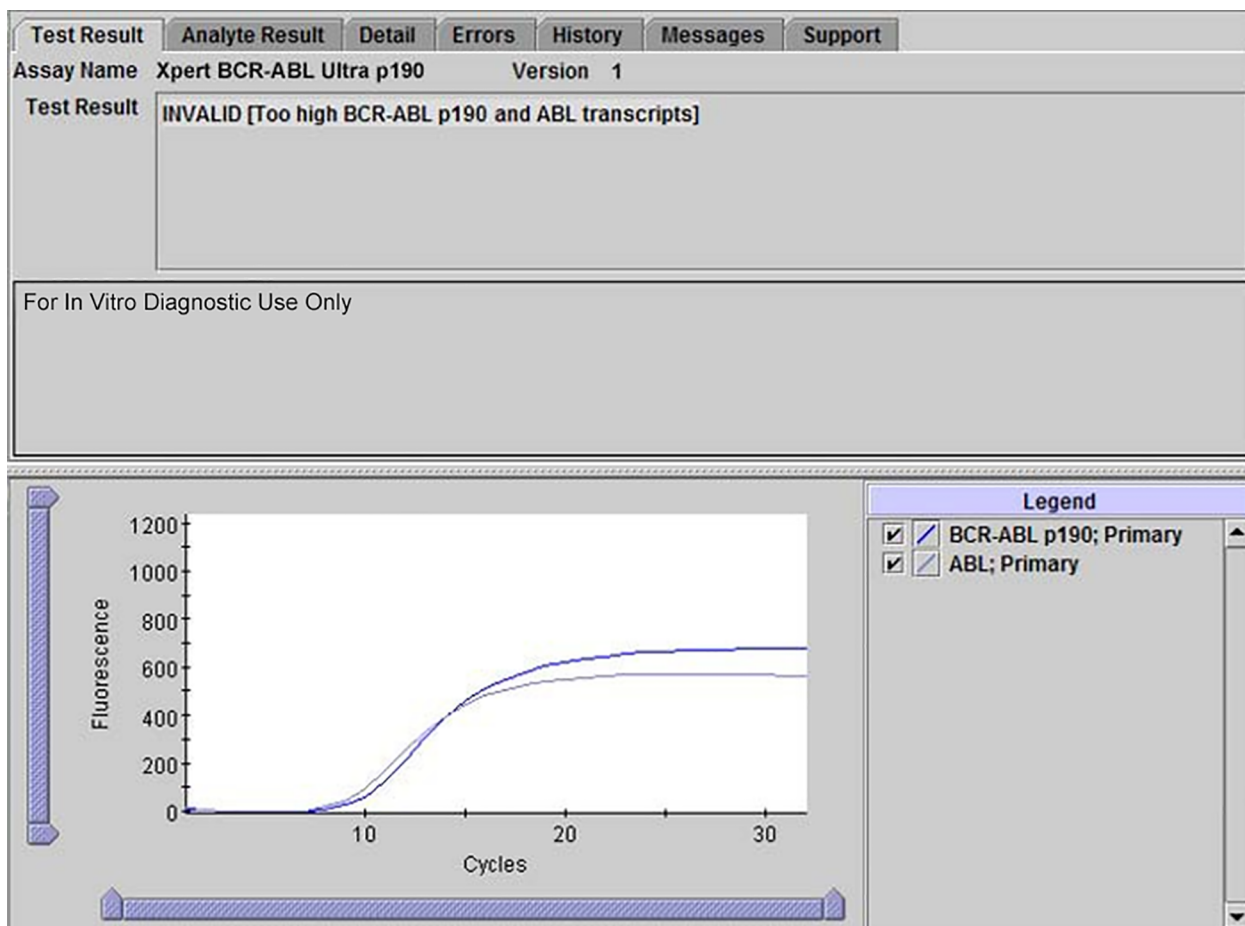
14.7 НЕВАЖЕЧКИ [превисоки транскрипти на BCR-ABL p190 и ABL] (INVALID [Too high BCR-ABL p190 and ABL transcripts])

BCR-ABL p190 беше откриен со прагови на циклусот на BCR-ABL p190 и ABL помали од „8“.

Кога BCR-ABL p190 е откриен или не е откриен, софтверот GeneXpert најпрво го бара прагот на циклусот на ABL за да потврди дали прагот на циклусот на ABL е помал или еднаков на „18“ за да загарантира дека има „Доволен транскрипт на ABL“ („Sufficient ABL transcript“). Погледнете во Дел 16, Водич за решавање проблеми.

Пример: BCR-ABL p190 Ct = 7,9; ABL Ct = 7,6 е помал од „8“.

Резултат: НЕВАЖЕЧКИ [превисоки транскрипти на BCR-ABL p190 и ABL] (INVALID [Too high BCR-ABL p190 and ABL transcripts]). Погледнете на Слика 8.



Слика 8. Прозорец за преглед на резултатите на GeneXpert Dx: НЕВАЖЕЧКИ [превисоки транскрипти на BCR-ABL p190 и ABL] (INVALID [Too high BCR-ABL p190 and ABL transcripts])

14.8 ГРЕШКА (ERROR)

Test Result	Analyte Result	Detail	Errors	History	Messages	Support
Assay Name	Xpert BCR-ABL Ultra p190		Version 1			
Test Result	ERROR					
For In Vitro Diagnostic Use Only						
<No Data Available>						

Слика 9. Прозорец за преглед на резултатите на GeneXpert Dx: ГРЕШКА (ERROR)

15 Ограничувања

- Производот е предвиден само за употреба во *in vitro* дијагностика.
- Тестот не е предвиден да се користи со надворешни калибратори.
- Тестот не е индициран за одредување на прекилот на лекувањето со TKI ниту пак за следење по прекилот.
- Ефикасноста на тестот Xpert BCR-ABL Ultra p190 беше проценета со користење постапки дадени само во ова упатство за употреба. Менувањето на овие постапки може да ја промени ефикасноста на тестот.
- Овој производ е потврден за крв земена во епрувети EDTA.
- Не користете хепарин како антикоагуланс бидејќи може да ја инхибира реакцијата PCR.
- Не се потврдени примероци на натриум цитрат (Na цитрат), антикоагулирана крв со најголема содржина на бели крвни клетки и тромбоцити и коскена срж.
- Може да се појават погрешни резултати од тестот поради неправилно земање, ракување, чување на примероците или збрка на примероците. Неопходно е строго почитување на упатството за употреба за да се избегнат погрешни резултати.
- Тестот Xpert BCR-ABL Ultra p190 е дизајниран да го открие само c1a2 на фузиониот транскрипт на p190 BCR-ABL. Способноста за откривање други фузиони транскрипти не е проценета вон оние кои се опишани во ова упатство за употреба. Тестот не открива големи или микро преломни точки, микроделеции или мутации.
- Xpert BCR-ABL Ultra p190 не е предвиден за откривање на c13a2/b2a2 и c14a2/b3a2 (p210), c19a2 (p230) или други мали транслокации кои може да се присутни во примерок на периферна крв од пациент со леукемија.
- За некои примероци со многу голем број на бели крвни клетки (поголем од 30 милиони клетки/mL), Xpert BCR-ABL Ultra p190 може да даде **НЕВАЖЕЧКИ (INVALID)** (тип 2) резултати поради вишокот нивоа на BCR-ABL p190 или ABL во примерокот. За дополнителни информации, погледнете во Табела 2.
- Некои примероци со многу ниски нивоа на транскрипт на ABL или со бели крвни клетки помалку од 150.000 клетки/mL може да бидат дадени како **НЕВАЖЕЧКИ (INVALID)** (тип 1). Неодреден резултат не го исклучува присуството на многу ниски нивоа на леукемиски клетки кај пациентот.
- Транскрипт на CML p230 со микро преломна точка c19a2 може да даде позитивен резултат за BCR-ABL под LoD на тестот (0,0065 %) кога се тестира при високи целни нивоа (>3,52 логаритми над LoD).

- Мутациите или полиморфизмите кај прајмерот или региите на поврзување на сондата може да влијаат врз откривањето нови или непознати варијанти и може да доведат до лажно негативен резултат.
- Некои пациенти се многу ниски нивоа на транскрипт на BCR-ABL1 (т.е., под LoD 0,0065 %) може да бидат дадени како **НЕ Е ОТКРИЕН BCR-ABL p190 [доволен транскрипт на ABL] (BCR-ABL p190 NOT DETECTED [Sufficient ABL transcript])**. Оттука, неоткриен резултат не го исклучува присуството на ниски нивоа на леукемиски клетки кај пациентот.
- Тестот е потврден за употреба на GeneXpert Dx System (GX-I, GX-II, GX-IV, GX-XVI).

16 Водич за решавање проблеми

Табела 2. Водич за решавање проблеми

Резултат од тестот	Можни причини	Предлози
НЕВАЖЕЧКИ (INVALID)	Тип 1: Потфрлање на ABL на ендогената: • Слаб квалитет на примерокот • Инхибиција на RT-PCR • Ако прагот на циклусот на ABL е > 18 и/или крајната точка е < 200	• Проверете го квалитетот на примерокот (на пр., надминат услов за чување на примерокот вклучувајќи ги времето и температурата). • Повторете го тестот со почетниот примерок (ако е достапен) или од задржаниот лизат и нов патрон следејќи ја процедурата опишана во Дел 17.1, Процедура за повторно тестирање за ГРЕШКА (ERROR) или НЕВАЖЕЧКИ (INVALID) (тип 1).
	Тип 2: Нивото на транскриптот на BCR-ABL не може да се одреди поради тоа што примерокот содржи вишок од транскриптите на BCR-ABL p190 и/или ABL (Ct < 8)	Повторете го тестот со почетниот примерок (ако е достапен) или од задржаниот лизат и нов патрон следејќи ја процедурата опишана во Дел 17.2, Процедура за повторно тестирање за ГРЕШКА (ERROR) (код 2008) или НЕВАЖЕЧКИ (INVALID) (тип 2).
ГРЕШКА (ERROR) (код 2008)	Притисокот го надминува ограничувањето (порака за грешка 2008)	• Проверете го квалитетот на примерокот • Проверете дали има крајно зголемен број на белите крвни клетки • Повторете го тестот со почетниот примерок (ако е достапен) или од задржаниот лизат и нов патрон следејќи ја процедурата опишана во Дел 17.2, Процедура за повторно тестирање за ГРЕШКА (ERROR) (код 2008) или НЕВАЖЕЧКИ (INVALID) (тип 2).
ГРЕШКА (ERROR) (код 5006, 5007, 5008 и 5009^a)	Неуспешна проверка на сондата	Повторете го тестот со почетниот примерок (ако е достапен) или од задржаниот лизат со нов патрон следејќи ја процедурата опишана во Дел 17.1, Процедура за повторно тестирање за ГРЕШКА (ERROR) или НЕВАЖЕЧКИ (INVALID) (тип 1).
НЕМА РЕЗУЛТАТ (NO RESULT)	Потфрлање на собирањето податоци. На пример, операторот запрел тест што бил во тек или дошло до прекин во напојувањето со електрична енергија.	Повторете го тестот со почетниот примерок (ако е достапен) или од задржаниот лизат со нов патрон следејќи ја процедурата опишана во Дел 17.1, Процедура за повторно тестирање за ГРЕШКА (ERROR) или НЕВАЖЕЧКИ (INVALID) (тип 1).

^a Ова не е конечен список на кодовите за ГРЕШКА (ERROR).

17 Повторни тестирања

17.1 Процедура за повторно тестирање за ГРЕШКА (ERROR) или НЕВАЖЕЧКИ (INVALID) (тип 1)

Повторно тестирајте ги примероците со резултати **ГРЕШКА (ERROR)** или **НЕВАЖЕЧКИ (INVALID)** поради тоа што прагот на циклусот (Ct) на ABL ја надминува максималната важечка гранична вредност на Ct ($Ct > 18$) или поради тоа што крајната точка е под поставката на прагот (< 200). Исто така, погледнете во Табела 2.

1. Измерете ја количината на примерокот на крв:

- Ако е достапна *доволна* количина на примерок на крв, тестирајте повторно од почетната епрувета за земање примероци на крв следејќи ја процедурата во Дел 11.2.1.

-ИЛИ-

- Ако количината на примерок на крв е *недоволна*, повторното тестирање може да се направи со задржаниот лизат од чекор 12 во Дел 11.2.1.
 - а. Ако задржаниот лизат од чекор 12 во Дел 11.2.1 е зачуван во замрзната состојба, одмрзнете го на собна температура пред употребата.
 - б. Погрижете се добро да го промешате лизатот со континуирано мешање на примерокот со центрифугален миксер 10 секунди и ставете го настрана 3 минути за да се сталожат меурчињата. Одете на чекор 2.

2. Пренесете 1 ml од задржаниот лизат во нова конусна епрувета од 50 ml.

3. Додајте 1,5 ml од реагенсот за лиза (LY) во новата конусна епрувета со лизат.

4. Следете ги чекорите од 14 до 17 во Дел 11.2.1 за да го направите завршниот лизат.

5. Отворете го патронот со подигнување на капакот на патронот и пренесете ја целата содржина на ампулата со реагенс за испирање (1) во комората за реагенс за испирање (со мал отвор). Видете на Слика 1.

6. Пипетирајте ја целата содржина на подготвениот примерок во комората за примероци (голем отвор). Погледнете на Слика 1.

7. Затворете го капакот на патронот. Започнете тест (погледнете во Дел 11.4).

17.2 Процедура за повторно тестирање за ГРЕШКА (ERROR) (код 2008) или НЕВАЖЕЧКИ (INVALID) (тип 2)

Повторно тестирајте ги нивоата на транскриптите на BCR-ABL и/или ABL под важечката минимална гранична вредност на Ct ($Ct < 8$) и/или кога е надминато ограничувањето на притисокот. Исто така, погледнете во Табела 2.

1. Додајте 100 µl РК (протеиназа К) на дното на нова конусна епрувета од 50 ml.

2. Измерете ја количината на примерокот на крв:

- Ако е достапна *доволна* количина на примерок на крв, тестирајте повторно од почетната епрувета за земање примероци на крв. Погрижете се добро да го промешате примерокот на крв со превртување на епруветата за земање крв 8 пати непосредно пред пипетирањето. Одете на чекор 3.

-ИЛИ-

- Ако количината на примерок на крв е *недоволна*, повторното тестирање може да се направи од задржаниот лизат од чекор 12 во Дел 11.2.1.
 - а. Ако задржаниот лизат од чекор 12 во Дел 11.2.1 е зачуван во замрзната состојба, одмрзнете го на собна температура пред употребата. Ако се користи лизат од фрижидер, дозволете да се врамнотежи на собна температура пред употребата.
 - б. Погрижете се добро да го промешате лизатот со континуирано мешање на примерокот со центрифугален миксер 10 секунди и ставете го настрана 3 минути за да се сталожат меурчињата. Одете на чекор 3.

3. Додајте 50 µl од почетниот примерок на крв, ако е достапен, или 80 µl од задржаниот лизат од чекор 12 во Дел 11.2.1 во епруветата во која веќе е ставена протеиназа К.

4. Континуирано мешајте го примерокот со центрифугален миксер на максималната поставка 3 секунди.

5. Инкубирајте го на собна температура 1 минута.

6. Следете ги чекорите од 6 до 13 во Дел 11.2.2 за да го направите завршниот лизат.

7. Отворете го патронот со подигнување на капакот на патронот и пренесете ја целата содржина на ампулата со реагенс за испирање (1) во комората за реагенс за испирање (со мал отвор). Видете на Слика 1.

8. Пипетирајте ја целата содржина на подготвениот примерок во комората за примероци (голем отвор). Видете на Слика 1.
9. Затворете го капакот на патронот. Започнете тест (погледнете во Дел 11.4).

18 Очекувани вредности

Опсегот на Xpert BCR-ABL Ultra p190 ги покрива клучните клинички точки на одлука за следење на CML и ALL. Очекуваните вредности се изразени како процентуален сооднос на BCR-ABL p190 mRNA (c1a2) во однос на ABL mRNA и се движат меѓу 0,0065 % и 25 %. Мерењата под овој опсег се дадени како неоткриени или под границата на откривање (LoD). Мерењата над овој опсег се дадени како над границата на квантификација (LoQ). Погледнете во Дел 14 за детали.

19 Клиничка ефикасност

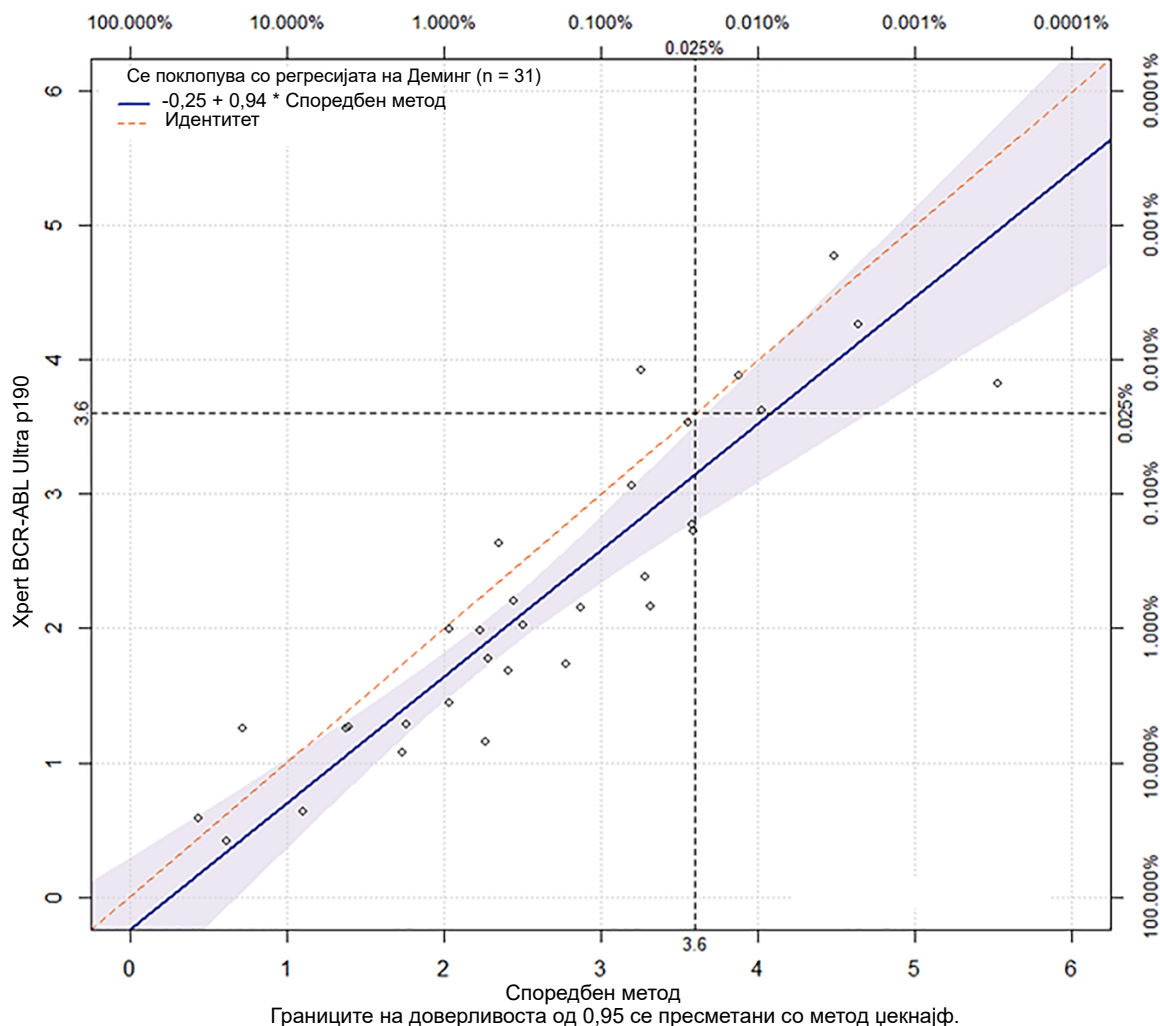
Клиничката ефикасност на тестот Xpert BCR-ABL Ultra p190 беше проценета во три институции во САД како дел од повеќецентарска клиничка студија. Студијата беше спроведена со користење проспективно земено примероци на периферна крв (PB) EDTA од пациенти со акутна лимфобластична леукемија (ALL) и хронична миелоидна леукемија (CML) во текот на следењето на лекувањето. Освен тоа, студијата вклучи преостанати примероци зачувани како замрзнати клинички лизати кои беа подготвени од EDTA PB од истата популација на пациенти. Ефикасноста на тестот Xpert BCR-ABL Ultra p190 беше споредена со молекуларен тест кој открива и квантифицива транскрипти на mRNA за пациенти со CML и ALL позитивни на p190 [t(9;22)(q34;q11)] изразувајќи тип c1a2 на фузионен транскрипт на BCR-ABL1 и користи ABL како транскрипт на mRNA за ендогена контрола.

Вкупно 47 примероци беа вклучени во оваа студија. Од овие 47 примероци, 9 дадоа PHK од < 100 ng/ml и беа исклучени од анализите. Вкупно 9 примероци беа исклучени оставајќи 38 примероци вклучени во завршниот збир на податоци. Важно е да се напомене дека сите 9 примероци кои беа исклучени дадоа важечки резултати од тестот Xpert BCR-ABL Ultra p190.

За сите 38 примероци вклучени во оваа студија беа прибрани возраста и полот. Примероците беа земено од 25 мажи (65,8 %) и 13 жени (34,2 %). Сите примероци беа од пациенти на возраст меѓу 20 и 88 години со средна возраст од 54,5. Дваесет и три (61 %) примероци беа земено од пациенти дијагностицирани со ALL, а 15 (39 %) примероци беа земено од пациенти дијагностицирани со CML.

Од 38-те примероци кои ги исполнуваа условите, седум (7) примероци беа исклучени од регресијата на Деминг со оглед на тоа што беа негативни за најмалку еден од тестовите. Триесет и еден примерок во рамките на квантитативните опсези на двата теста беа вклучени во анализата со регресија на Деминг.

Анализата со регресија на Деминг за резултатите за процентуалниот сооднос (PR) покажуваат добра корелација меѓу мерењата со Xpert BCR-ABL Ultra p190 и споредбениот метод во однос на мерењето на PR. Пресекот беше 0,01, а наклонот беше 1,08; и двата ги задоволија критериумите за прифатливост. r на Пирсон беше 0,814. Беше направена логаритамска редукција (LR) за да се нормализира дистрибуцијата на податоците за PR. Беше спроведена анализа со регресија на Деминг со користење на мерењата за LR и резултатите се прикажани на Слика 10 подолу.



Слика 10. Регресија на Деминг за LR

Слика 10 покажува висока корелација меѓу тестовите со Xpert BCR-ABL Ultra p190 и споредбениот метод за мерењата на LR. Регресијата на Деминг има наклон од 0,94 и пресек од -0,25. Резултатите од регресијата на Деминг за вредностите на LR ги исполнија и критериумите за прифатливост за пресекот и наклонот. Вкупната корелација (Пирсон) $r = 0,904$ беше висока.

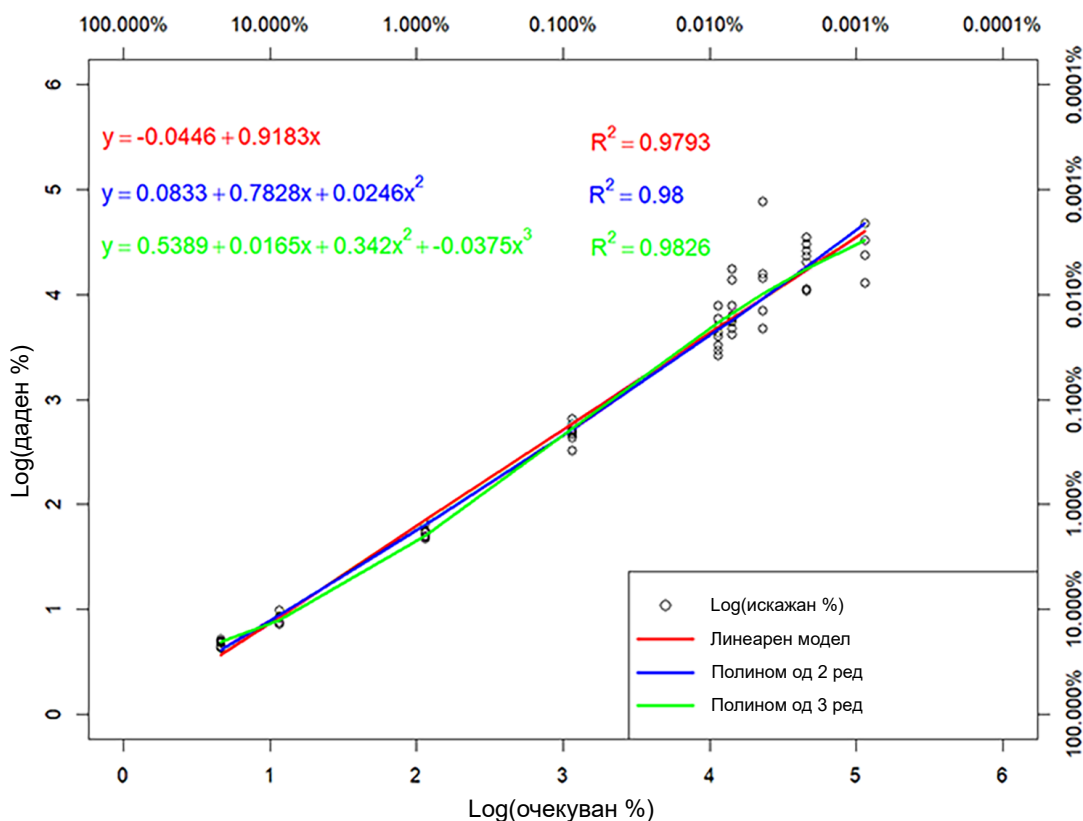
Позитивното предвидливо отстапување од 0,01 исказано во проценти (LR: -0,39) како и дистрибуцијата укажуваат дека за повеќето примероци, тестот Xpert мери повисока концентрација на транскриптот на p190 во споредба со споредбениот метод. Тестот Xpert BCR-ABL Ultra p190 покажа повисока корелација од 0,904 со споредбениот метод и имаше ниско отстапување со користење на мерењата на LR. Стапката на неодреденост забележана во оваа студија беше 0 %, а беа исполнети и критериумите за прифатливост на неодредените ≤ 5 %. Тестот Xpert BCR-ABL Ultra p190 покажа прифатлива усогласеност со споредбениот метод како што е прикажано со наклонот и пресекот во анализа со регресија на Деминг.

20 Аналитичка ефикасност

20.1 Опсег на линеарност/динамички опсег

Линеарноста беше проценета за малата преломна точка, e1a2, со користење на вкупната РНК од клеточната линија на ALL SUP-B15. Вкупната РНК од транскриптот на BCR-ABL p190 беше разредена во заднински лизат подготвен од клинички примерок негативен на ALL до целни опсези од ~ 25 % до 0,001 % (LR [логаритамска редукција] 0,60 до LR5). Членовите на панелот, вклучувајќи го негативното ниво, беа тестирани на две серии на комплети за тестирање во копии од 4 по серија на комплети.

Беа спроведени тестирање и статистички анализи во согласност со CLSI EP06-A. Беа спроведени анализи со линеарна регресија за полиноми од прв, втор и трет ред. Резултатот за преломната точка e1a2 се сметаше за линеарен ако коефициентите на регресија на полиномите беа незначителни (p-вредности >0,05). Кривата на линеарната регресија е прикажана на Слика 11 подолу.



Слика 11. Криви на линеарна регресија за транскриптот на преломната точка e1a2

Проценетите вредности на пресеците, наклоните и R² на регресијата од линеарниот модел се прикажани во Табела 3.

Табела 3. Коефициенти на регресија од линеарниот модел

Преломна точка	Пресек	Наклон	R ²
e1a2	-0,0561	0,9248	0,9811

Збирно, податоците ја поддржуваат опсервацијата на линеарноста од ~ 25 %/LR 0,60 до 0,001 %/LR5 со максимална SD од 0,26. Опсегот што може да се искаже се движи од границите на линеарноста со 25 %/LR0,6 до LOQ со 0,0065 %/LR4,19.

20.2 Аналитичка чувствителност (граница на откривање, граница на квантификација, граница на незабележливост)

Границата на откривање (LoD) беше проценета за преломната точка e1a2 со тестирање сериски разредувања на клинички примероци позитивни на ALL [$> 10\%$]. Податоците од сите разредувања беа собрани и LoD беше проценета со користење пробит регресиона анализа. Добиената анализа даде проценета LoD од 0,0070 % за преломна точка од e1a2.

LoD беше потврдена со прилагодување на непараметарскиот метод опишан во документот со упатства на CLSI, EP17-A2 (Табела 4). Три уникатни примероци позитивни на ALL кои ја претставуваат преломната точка e1a2 беа разредени до целно ниво од 0,0065 %. Беа тестирани двесте и петнаесет копии од страна на 4 оператори во 3 серии на комплети за тестирање во период од 3 дена.

Табела 4. Потврдена граница на откривање во %

Преломна точка	Позитивни/Копии	% на позитивни	Просечен процентуален сооднос
e1a2	206/215	96,0 %	0,0065 %

Xpert BCR-ABL Ultra p190LoD на за e1a2 е 0,0065 %.

Границата на квантификација (LoQ) беше проценета со податоците добиени од студиите на LoD и линеарноста. Средната вредност и стандардната девијација за процентуалните вредности на BCR-ABL p190/ABL беа пресметани за копиите на нивоа еднакви на LoD или повисоки со позитивност поголема или еднаква на 95 %. LoQ е дадена како минимално искажан процент на BCR-ABL p190/ABL што може доверливо да се квантифицива, исполнувајќи ја целта за откривање на транскриптот на e1a2 со позитивност поголема или еднаква на 95 %, со стандардна девијација со логаритамска редукција (LR) од $\leq 0,36$ LR. LoQ на тестот е ограничена од LoD на тестот; затоа, беше утврдено дека LoQ е еднаква на LoD, 0,0065 %. Резултатите беа проценети и во однос на критериумите за прифатливост за стандардна девијација (SD) $\leq 0,36$ LR и беа во рамките на критериумите за прифатливост.

Беше спроведена студија на границата на незабележливост (LoB) за да се процени најголемиот процентуален сооднос на BCR-ABL p190/ABL што веројатно може да се открие во $\geq 95\%$ примероци на цела крв EDTA негативни на p190. LoB на тестот беше утврдена од 387 важечки гранични вредности во интегрална непараметарска анализа, како што е опишано во CLSI EP17-A2, за да се процени LoB од 0,00032 % BCR-ABL p190/ABL.

20.3 Аналитичка специфичност

Беше проценета аналитичката специфичност на Xpert BCR-ABL Ultra p190 со тестирање примероци на цела крв EDTA од дваесет (20) здрави донори (не-CML и не-ALL). Секој примерок беше тестиран во четири копии.

Сигнал на BCR-ABL p190 беше откриен кај една од 80 копии, покажувајќи дека тестот Xpert BCR-ABL Ultra p190 имаше аналитичка специфичност за транскриптот на BCR-ABL p190 од 98,8 %.

20.4 Пренесена контаминација

Беше спроведена студија за да се покаже дека затворените патрони GeneXpert за еднократна употреба спречуваат пренесена контаминација од тестирање на патроните последователно во истиот модул. За да се покаже тоа, негативни примероци беа тестирани по многу високопозитивни примероци во истиот модул на GeneXpert. Студијата се состоеше од обработка на нормален **НЕГАТИВЕН (NEGATIVE)** примерок EDTA (крв негативна на ALL) во истиот модул на GeneXpert веднаш по високо **ПОЗИТИВЕН (POSITIVE)** примерок (симулирана крв позитивна на ALL) со клетки на SUP-B15 спајкувани во крв негативна на ALL за да даде $\geq 10\%$. Шемата на тестирање беше повторена 10 пати за секој примерок, започнувајќи и завршувајќи со негативен, на два модули на GeneXpert, што даде 21 негативни и 20 позитивни по модул. Сите дваесет примероци позитивни на BCR-ABL p190 беа правилно дадени како **ОТКРИЕН Е BCR-ABL p190 [### %] (BCR-ABL p190 DETECTED [###%])**, додека сите дваесет и еден примерок негативни на BCR-ABL p190 беа правилно дадени како **НЕ Е ОТКРИЕН BCR-ABL p190 [доволен транскрипт на ABL] (BCR-ABL p190 NOT DETECTED) [Sufficient ABL transcript]**.

20.5 Потенцијално интерферирачки супстанции

Во оваа студија беа проценети пет супстанции кои може да се присутни во примероците на цела крв EDTA со потенцијал за интерферирање со ефикасноста на тестот Xpert BCR-ABL Ultra p190. Тестираните компоненти и нивоа (погледнете во Табела 5) беа засновани на водичот од документот EP07-A2 на CLSI. Интерферирачките супстанции беа тестирани во заднината на примероците на цела крв EDTA со ALL, направени со клетки ALL SUP-B15, претставувајќи три нивоа со пет примероци по ниво: >1 %, 0,1 - 0,02 % и негативен примерок. Контролите на тестот се состојеа од клетки SUP-B15 во цела крв EDTA на соодветното ниво на транскриптот на BCR-ABL p190 без интерферирачката супстанција. Секој примерок ALL беше тестиран во отсуство и во присуство на петте поединечни интерферирачки супстанции со 4 копии по услов.

Супстанцијата се сметаше за неинтерферирачка ако, во нејзино присуство, средниот процентуален сооднос беше во рамките на трикратната разлика при споредбата со контролата.

Не беа забележани клинички значителни инхибиторни ефекти на тестот Xpert BCR-ABL Ultra p190 со која било од интерферирачките супстанции што беа проценети во оваа студија. Иако беа забележани одредена варијабилност и статистички значителни разлики (p-вредност <0,05) во некои тестирани услови, дадените процентуални соодноси за условите на тестот и контролите беа во рамките на прифатливиот трикратен опсег.

Табела 5. Потенцијално интерферирачки тестирани супстанции со користење Xpert BCR-ABL Ultra p190

Интерферирачки супстанции	Тестирана концентрација
Неконјугиран билирубин	20 mg/dl
Холестерол, вкупен	500 mg/dl
Триглицериди, вкупно (липиди)	3000 mg/dl
Хепарин	3500 U/l
EDTA (помалку од препорачаната количина)	900 mg/dl

21 Репродуцибилност и прецизност

Репродуцибилноста и прецизноста на тестот Xpert BCR-ABL Ultra p190 беше проценета во повеќецентарска студија во согласност со CLSI EP05-A3, „Процена на ефикасноста на прецизноста на квантитативните мерни методи; одобрено упатство“ и CLSI EP15-A3, „Потврда од корисникот на ефикасноста за прецизноста, вистинитоста, одобрено упатство.“

Табела 6 го прикажува панелот од пет примероци кои беа подготвени и вклучени во оваа студија.

Табела 6. Панел за репродукцибилност за Xpert BCR-ABL Ultra p190

Бр. на примерокот	Опис на панелот	Откриено е ниво на BCR-ABL p190/ABL (процентуален сооднос)
1	LR1: e1a2	~ 10 %
2	LR2: e1a2	~ 1 %
3	LR3: e1a2	~ 0,1 %
4	LR3.7: e1a2	~ 0,02 %
5	Негативен	Не е откриен

Секој од петте члена на панелот беше тестиран во дупликат двапати на ден во шест различни денови од страна на двајца различни оператори во три различни центри. Беа употребени три серии од комплетите Xpert BCR-ABL Ultra p190 и секој оператор спроведе тестирање со една серија (3 центри x 2 оператори x 3 серии x 2 дена (2 дена тестирање по серија на патрони) x 2 циклуса x 2 копии = 144 копии/член на панел).

Табела 7. Стандардна девијација и коефициент на варијација (CV) со процентуален сооднос (PR)

Член на панелот	N	Средна вредност	Центар		Оператор		Серија		Ден		Циклус		Во рамки на тестот		Вкупно	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
LR1: e1a2 (сооднос од ~ 10 %)	144	14,04	0,20	1,44	0,00	0,00	3,14	22,35	0,55	3,94	0,00	0,00	1,63	11,60	3,58	25,53
LR2: e1a2 (сооднос од ~ 1 %)	144	1,65	0,14	8,58	0,00	0,00	0,61	36,80	0,00	0,00	0,00	0,00	0,32	19,35	0,70	42,45
LR3: e1a2 (сооднос од ~ 0,1 %)	144	0,16	0,01	6,15	0,00	0,00	0,08	50,18	0,01	5,26	0,00	0,00	0,04	24,42	0,09	56,39
LR3.7: e1a2 (сооднос од ~ 0,02 %)	143 ^a	0,03	0,00	6,60	0,00	0,00	0,02	62,48	0,00	11,43	0,00	0,00	0,01	43,56	0,02	77,30

^a Еден примерок даде неодреден резултат и при тестирањето и при повторното тестирање.

Вкупниот коефициент на варијација (CV%) на дадените квантитативни вредности на процентуалниот сооднос се движеше во опсегот од 25,53 до 77,30 за позитивните примероци. Компонентата на варијансата за дадените вредности на PR не надмина 50 % од вкупната варијанса на тестот за следните фактори: Центар во однос на центар, оператор во однос на оператор, ден во однос на ден и циклус во однос на циклус. Анализата на варијансата над квантитативната вредност на средниот PR даде слични резултати.

Табела 8. Стандардна девијација и коефициент на варијација (CV) на логаритамската редукција (LR)

Член на панелот	N	Средна вредност	Центар		Оператор		Серија		Ден		Циклус		Во рамки на тестот		Вкупно	
			SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)	SD	CV (%)
LR1: e1a2 (сооднос од ~ 10 %)	144	0,86	0,01	1,47	0,00	0,00	0,10	11,17	0,02	2,53	0,00	0,00	0,05	5,87	0,11	26,17
LR 2: e1a2 (сооднос од ~ 1 %)	144	1,81	0,03	1,93	0,00	0,00	0,15	8,48	0,00	0,00	0,00	0,00	0,07	3,64	0,17	40,75
LR 3: e1a2 (сооднос од ~ 0,1 %)	144	2,84	0,03	1,06	0,00	0,00	0,22	7,60	0,01	0,51	0,00	0,00	0,09	3,34	0,24	59,16
LR 3.7: e1a2 (сооднос од ~ 0,02 %)	143 ^a	3,66	0,04	1,19	0,00	0,00	0,27	7,26	0,04	1,12	0,03	0,86	0,19	5,06	0,33	88,68

^a Еден примерок даде неодреден резултат и при тестирањето и при повторното тестирање.

Процентот на вкупниот коефициент на варијација (CV) на дадените квантитативни вредности на LR се движеше во опсегот од 26,17 до 88,68 за позитивните примероци.

22 Референци

1. Faderl S. et al. Clinical Significance of Cytogenic Abnormalities in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. Blood. 1998; 91 (11): 3995-4019.
2. Dushyant, V. et al. Chronic myeloid leukemia (CML) with p190 BCR-ABL: analysis and characteristics, outcomes and prognostic significance. Blood. 2009; 114: 2232-2235.
3. Moorman, A. V. et al. A population-based cytogenetic study of adults with acute lymphoblastic leukemia. Blood 2010; 115:206-214.
4. Burmeister T. et al. Patient's age and BCR-ABL frequency in adult B-precursor ALL: A retrospective analysis from the GMALL study group. Blood. 2008; 112:918-919.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Acute Lymphoblastic Leukemia v2.2019.

6. Leukemia - Acute Lymphocytic Leukemia (ALL). National Cancer Institute | Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/aly1.html>
7. Bondi, A., Chiesa, R. Citterio, C., Conter, V., Rizzari, C., Sala, A. Acute lymphoblastic leukemia. Orphanet encyclopedia. August 2007. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=513.
8. White H. E. et al. Establishment of the First World Health Organization international genetic reference panel for quantitation of BCR-ABL mRNA. Blood. 2010; 116:e111-e117.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical laboratories (refer to latest edition). <https://www.cdc.gov/labs/bmbl/>
10. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline. Document M29 (погледнете го последното издание).
11. Health-care Waste. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/health-care-waste>
12. REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006.
13. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).

23 Локација на седиштето на Cepheid

Корпоративно седиште

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Телефон: + 1 408 541 4191
Факс: + 1 408 541 4192
www.cepheid.com

24 Техничка помош

Соберете ги следните информации пред да стапите во контакт со одделот за техничка поддршка на Cepheid:

- Име на производот
- Број на серијата
- Сериски број на инструментот
- Пораки за грешка (ако има)
- Верзија на софтверот и, ако е применливо, број на ознаката за сервис на компјутерот

Соединети Американски Држави

Телефон: + 1 888 838 3222

Е-пошта: techsupport@cepheid.com

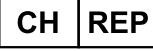
Франција

Телефон: + 33 563 825 319

Е-пошта: support@cepheideurope.com

Информациите за контакт за сите канцеларии за техничка поддршка на Cepheid се достапни на нашата веб-локација: www.cepheid.com/en_US/support/contact-us

25 Табела на симболи

Симбол	Значење
	Каталошки број
	Ознака CE – Европска сообразност
	<i>Ин витро</i> дијагностички медицински уред
	Код на серијата
	Да не се употребува повторно
	Рок на траење
	Предупредување
	Видете го упатството за употреба
	Производител
	Земја на производство
	Содржи доволно за <i>n</i> тестови
	Контрола
	Ограничување на температурата
	Биолошки ризици
	Запаливи течности
	Репродуктивна токсичност и токсичност за органите
	Овластен претставник на Европската заедница
	Овластен претставник во Швајцарија
	Увозник

Симбол	Значење
Country of Origin: Sweden	Земја на потекло: Шведска
Country of Origin: USA	Земја на потекло: Соединети Американски Држави



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Телефон: + 1 408 541 4191

Факс: + 1 408 541 4192



Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna
Sweden



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



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



26 Историја на ревизии

Опис на промените: 302 – 6673-MK, Rev. D до Rev. E

Дел	Опис на промените
Заштитен знак, патенти и изјави за авторски права	Ажурирана година на авторски права.
Испорачани материјали	Разјаснето е животинското потекло на протеинскиот стабилизатор што се користи во производот.

Дел	Опис на промените
Контрола на квалитет	Ажуриран е описот за Контрола на обработката на примерокот.
Локација на седиштето на Cepheid	Отстранета е адресата на европското седиште.
Табела на симболи	Ажурирани се симболите според EN ISO 15223-1:2021, додадени се симболи за земја на потекло за САД и Шведска и ажурирана е адресата на овластениот претставник во Европската заедница.
Табела на симболи	Ажурирани се симболите според EN ISO 15223-1:2021, додадени се симболи за земја на потекло за САД и Шведска и ажурирана е адресата на одговорното лице во Обединетото Кралство.