

COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative Test, version 2.0



FÖR IN VITRO-DIAGNOSTISK ANVÄNDNING.

COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV
Quantitative Test, v2.0

HCVQTV2

72 Tests

P/N: 05532264 190

COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan®
Wash Reagent

PG WR

5.1 Liters

P/N: 03587797 190

Innehållsförteckning

AVSEDD ANVÄNDNING	1
SAMMANFATTNING OCH FÖRKLARING AV TESTET	2
ANVÄNDNINGSPRINCIPER	2
REAGENS	4
VARNINGAR OCH FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER	6
FÖRVARING OCH HANTERING	7
MATERIAL SOM MEDFÖLJER	7
MATERIAL SOM BEHÖVS MEN INTE MEDFÖLJER	8
PROVTAGNING, TRANSPORT OCH FÖRVARING AV PROVER	9
BRUKSANVISNING	9
KVALITETSKONTROLL	12
RESULTAT	12
TESTETS BEGRÄNSNINGAR	14
INTERFERERANDE ÄMNER	15
ICKE-KLINISK EGENSKAPSVÄRDERING	16
REFERENSER	23

AVSEDD ANVÄNDNING

COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative Test, v2.0 är ett in vitro-test för nukleinsyra-amplifiering för kvantifiering av hepatit C-virus (HCV) RNA, genotyp 1 till 6, i human EDTA-plasma eller serum med instrumentet COBAS® AmpliPrep för automatisk probbearbetning och analysinstrumentet COBAS® TaqMan® eller analysinstrumentet COBAS® TaqMan® 48 för automatisk amplifiering och detektion. Testet är avsett att användas för hantering av patienter med kronisk HCV-infektion i kombination med kliniska markörer och andra laboratoriemarkörer för infektion. Testet kan användas för att bedöma sannolikheten för kvarstående virologiskt svar (SVR) i ett tidigt skede i antiviral behandling, och för att bedöma virologiskt svar på antiviral behandling (responsstyrd behandling) mätt i förändringar i HCV RNA-nivåer i serum eller EDTA-plasma.

COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative Test, v2.0 är inte avsett att användas som screeningtest för förekomst av HCV i blod eller blodprodukter eller som ett diagnostiskt test för att bekräfta förekomst av HCV-infektion.

SAMMANFATTNING OCH FÖRKLARING AV TESTET

Hepatit C-virus betraktas som det huvudsakliga etiologiska agenset som ansvarar för 90 till 95 % av fallen av hepatit i samband med blodtransfusion¹⁻⁴. HCV är ett enkelsträngat, positivt RNA-virus med ett genom på cirka 9 500 nukleotider som kodar för 3 000 aminosyror. Som blodburet virus kan HCV överföras via blod eller blodprodukter. En utbredd användning av HCV-screeningtest för blod har märkbart minskat risken för transfusionsrelaterad hepatit. Risken för HCV-infektion är störst i samband med intravenöst drogmissbruk och i mindre utsträckning i samband med annan perkutan exponering⁴. Förekomsten av HCV-infektion i världen, fastställt genom immunserologi, ligger i intervallet mellan 0,6 % i Kanada till 1,5 % i Japan⁵. Spontan clearance av viruset hos infekterade personer varierar kraftigt; normaliserade leverenzymmer och clearance av plasma HCV RNA⁵ har rapporterats hos mellan 10 och 60 % av individerna i kliniska mätningar.

HCV-viruspartiklar kan inte odlas från infekterade blodprover. Förekomsten av anti-HCV-antikroppar hos patienter som är infekterade med HCV har lett till utarbetandet av immunserologiska analyser som är specifika för dessa antikroppar. Förekomsten av anti-HCV-antikroppar är ett mått på tidigare exponering för HCV-infektion, men kan inte betraktas som en markör för pågående infektion. Måttet för alaninaminotransferas-nivåer (ALAT) betraktas som en surrogatindikator på HCV-infektion, men är inte ett direkt mått på viremi.

Kvantifiering av HCV RNA för mätning av baseline-virusmängder och för kontroll under pågående behandling är nu en etablerad metod för att visa effektiviteten av antiviralt svar på kombinationsbehandling med peginterferon och ribavirin⁶⁻¹⁰. I de nuvarande riktlinjerna för hantering och behandling av HCV rekommenderas kvantitativ testning av HCV RNA innan antiviral behandling påbörjas, under behandling (responsstyrd behandling) och vanligtvis 12 till 24 veckor efter avslutad behandling. Målet med behandlingen är avsaknad av detekterbart HCV RNA i ett sensibilitetstest 24 veckor efter avslutad behandling, vilket indikerar att ett kvarstående virologiskt svar (SVR) har uppnåtts¹¹. Under antiviral behandling observeras normalt ett tidigt virologiskt svar (EVR), vilket definieras som en minskning av HCV RNA med 2 log eller mer efter 12 veckors behandling. Oförmåga att uppnå EVR har ett högt negativt predikativt värde för att uppnå ett SVR och har inkluderats i stoppregler för behandling med pegylerat interferon och ribavirin¹¹⁻¹³. Ett snabbt virologiskt svar (RVR), icke detekterbara nivåer av HCV RNA efter 4 veckors behandling, har ett högt positivt predikativt värde för SVR¹⁴. Bestämning av den virologiska kinetiken under behandling har på senare tid använts för att ytterligare individanpassa behandlingens längd med nya direktverkande antivirala medel för behandling av kroniska HCV-infektioner^{15,16}.

ANVÄNDNINGSPRINCIPER

COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative Test, v2.0 är ett nukleinsyraamplifieringstest för kvantifiering av hepatit C-virus (HCV) RNA i humant serum eller EDTA-plasma. Preparation utförs automatiskt med instrumentet COBAS® AmpliPrep och amplifiering och detektion utförs automatiskt med analysinstrumentet COBAS® TaqMan® eller analysinstrumentet COBAS® TaqMan® 48.

COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative Test, v2.0 baseras på tre grundläggande principer: (1) preparation för att isolera HCV RNA; (2) reverse transcription av target RNA för att skapa komplementärt DNA (cDNA) och (3) samtidig PCR-amplifiering av target cDNA och detektion av klyvda dubbelmärkta oligonukleotiddetekteringsprober som är specifika för target.

Preparation

I COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative Test, v2.0 används en generisk kiselbaserad isoleringsteknik vid den automatiska preparationen i instrumentet COBAS® AmpliPrep. Provolymen är 650 µl, och vid proceduren krävs 500 µl EDTA-plasma eller serum. HCV-viruspartiklarna lyseras genom inkubering i förhöjd temperatur med en proteas- och kaotropisk lyserings-/bindningsbuffert för att frigöra nukleinsyror och skydda det frigjorda HCV RNA mot RNaser i serum eller EDTA-plasma. Proteas och ett känt antal HCV Quantitation Standard (QS) RNA-molekyler tillsätts i varje prov tillsammans med lyseringsreagenset och magnetiska glaspartiklar. Därefter inkuberas blandningen och HCV RNA och HCV QS RNA binds till de magnetiska glaspartiklarna yta. Obundna ämnen, t.ex. salter, proteiner och andra cellulära föroreningar tas bort när de magnetiska glaspartiklarna tvättas. När partiklarna har separerats och tvättningen är klar elueras de adsorberade nukleinsyorna i förhöjd temperatur med en vattenbaserad lösning. Det bearbetade provet, som innehåller det frigjorda HCV RNA och HCV QS RNA, läggs till i amplifieringsblandningen och överförs till analysinstrumentet COBAS® TaqMan® eller analysinstrumentet COBAS® TaqMan® 48.

Reverse transcription och PCR-amplifiering

I COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative Test, v2.0 används reverse transcription av HCV RNA till komplementärt DNA (cDNA) och PCR-amplifiering av cDNA med primers för att definiera en sekvens inom den maximalt konserverade UTR (5'-untranslated region) för HCV-genomet¹⁷. Nukleotidsekvensen hos primers har optimerats så att den ger jämförbar amplifiering av HCV-genotyperna 1 till 6. Reverse transcription och PCR-amplifieringsreaktionen utförs med en optimerad blandning av värmebeständiga rekombinanta enzymer: Z05- och Z05D DNA-polymeras. Vid förekomst av mangan (Mn^{2+}) och under korrekta buffertförhållanden har både Z05 och Z05D reverse transkriptas- och DNA-polymerasaktivitet. På så sätt kan både reverse transcription och PCR-amplifiering ske tillsammans med realtidsdetektion av amplicon.

Bearbetade prover tillsätts i amplifieringsblandningen i amplifieringsrör (K-tubes) där såväl reverse transcription som PCR-amplifiering sker. Reaktionsblandningen värms så att nedströmsprimern kan binda specifikt till HCV target RNA och till HCV QS RNA. Vid förekomst av Mn^{2+} och överskott av deoxinukleotidtrifosfater (dNTPs), inklusive deoxiadenosin-, deoxiguanosin-, deoxycytidin- och deoxiuridintrifosfater förlänger Z05- och Z05D-polymeras bundna primers och bildar en DNA-sträng som är komplementär till RNA target.

Målsekvensamplifiering

Efter reverse transcription av HCV target RNA och HCV QS RNA värms reaktionsblandningen av termocyklern i analysinstrumentet COBAS® TaqMan® eller analysinstrumentet COBAS® TaqMan® 48 för att denaturera RNA:cDNA-hybriderna och exponera de specifika primer-målsekvenserna. När blandningens svalnar binder primers till mål-cDNA. I närvaro av Mn^{2+} och överskott av deoxinukleotidtrifosfater (dNTPs) förlänger de värmebeständiga DNA-polymerasen (Z05 och Z05D) bundna primers längs målsekvensen och producerar en dubbelsträngad DNA-molekyl som kallas ett amplicon. Analysinstrumentet COBAS® TaqMan® eller analysinstrumentet COBAS® TaqMan® 48 upprepar automatiskt proceduren ett bestämt antal cykler, varvid varje cykel effektivt fördubblar mängden amplicon-DNA. Det erforderliga antalet cykler förprogrammeras i analysinstrumentet COBAS® TaqMan® eller analysinstrumentet COBAS® TaqMan® 48. Amplifiering sker endast i regionen för HCV-genomet mellan primers. Hela HCV-genomet amplifieras inte.

Selektiv amplifiering

Selektiv amplifiering av target-nukleinsyra från provet kan göras med COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative Test, v2.0 genom användning av AmpErase-enzym (uracil-N-glykosylas) och deoxiuridintrifosfat (dUTP). AmpErase-enzymet påvisar och katalyserar nedbrytning av DNA-strängar som innehåller deoxiuridin¹⁸, men inte DNA som innehåller deoxitymidin. Deoxiuridin finns inte i naturligt förekommande DNA men finns däremot alltid i amplicon på grund av att deoxiuridintrifosfat används som en dNTP i Master Mix-reagenset, varför endast amplicon innehåller deoxiuridin. Deoxiuridin gör kontaminerande amplicon känsligt för nedbrytning av AmpErase-enzymet före amplifiering av mål-DNA. Det är även så att en icke-specifik produkt som är skapad efter en initial aktivering av Master Mix med mangan förstörs av AmpErase-enzymet. AmpErase-enzymet, som ingår i Master Mix-reagenset, katalyserar klyvning av DNA innehållande deoxiuridin vid deoxiuridinresterna genom att öppna deoxiriboskedjan vid C1-positionen. Vid uppvärmning i det första termocyklersteget bryts amplicon-DNA-kedjan vid deoxiuridinets position vilket ger icke amplifierbart DNA. AmpErase-enzymet är fortsatt inaktivt under en förlängd tidsperiod när det en gång har exponerats för temperaturer över 55 °C, dvs. genom värmeckylsteget. Därför förstör inte enzymet target amplicon som bildas under PCR-reaktionen.

Detektion av klyvda dubbelmärkta prober och HCV RNA-quantifiering

I COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative Test, v2.0 används realtids-PCR^{24,25}. Användning av prober märkta med två olika fluorokromer möjliggör realtidsdetektion av PCR-produktansamling genom övervakning av emissionsintensitet av reporterfluorokromer som frigörs under amplifieringen. Problema består av HCV- och HCV QS-specifika oligonukleotidprober med en reporterfluorokrom och en quencherfluorokrom. I COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative Test, v2.0 märks HCV- och HCV QS-probena med olika reporterfluorokromer. Om probena är intakta hämmas reporterfluorokromen av quencherfluorokromens närhet på grund av energioverföringseffekter av Förster-typ. Medan PCR pågår hybridiserar proben till en målsekvens och klyvs med 5' → 3' nukleasaktivitet hos värmebeständigt Z05- och Z05D DNA-polymeras. När reporterfluorokromen och quencherfluorokromen har frigjorts och separerats förhindras quenching och den fluorescerande aktiviteten hos reporterfluorokromen ökar. Amplifiering av HCV RNA och HCV QS RNA mäts oberoende vid olika våglängder. Proceduren upprepas för ett bestämt antal cykler, varvid varje cykel effektivt ökar emissionsintensiteten hos de enskilda reporterfluorokromerna, vilket ger oberoende identifiering av HCV RNA och HCV QS RNA. PCR-cykeln, där en tillväxtkurva startar exponentiellt tillväxt, relateras till mängden startmaterial i början av PCR.

Kvantifieringen av HCV-virus RNA utförs med hjälp av HCV QS. Den kompenserar för hämningseffekter och kontrollerar preparationen och amplifieringen så att kvantifieringen av HCV RNA blir korrekt i varje prov. HCV QS är en icke smittbärande Armored RNA-konstruktion (aRNA) som innehåller fragment av HCV-sekvenser med likadana primerbindningsställen som HCV target RNA och en unik proppbindningsregion som gör att HCV QS amplicon kan särskiljas från HCV target amplicon.

HCV QS tillsätts i varje prov med känt antal kopior och genomgår alla steg i preparation, reverse transcription, PCR-amplifiering och detektion av klyvda dubbelmärkta oligonukleotidprober. Analysinstrumentet COBAS® TaqMan® eller analysinstrumentet COBAS® TaqMan® 48 beräknar HCV RNA-koncentrationen i testproverna genom att jämföra HCV-signalen med HCV QS-signalen för varje prov och kontroll.

Under extensionsfasen för PCR-cykeln på analysinstrumentet COBAS® TaqMan® eller analysinstrumentet COBAS® TaqMan® 48 belyses och exciteras proverna av filtrerat ljus och data för filtrerad emissionsfluorescens samlas in för varje prov. Avläsningarna från varje prov korrigeras sedan för instrumentella variationer. Fluorescensavläsningarna skickas automatiskt till programmet AMPLILINK och sparas i en databas. Förkontroller används för att bestämma om HCV RNA- och HCV QS RNA-data motsvarar giltiga uppsättningar. Flaggor genereras när data ligger utanför de angivna gränserna. När alla förkontroller har utförts och avslutats startar fluorescensavläsningarna som genererar Ct-värden för HCV RNA och HCV QS RNA. De lotspecifika kalibreringskonstanterna som medföljer COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative Test, v2.0 tas fram med hjälp av kalibreringsmaterial och används för beräkning av provernas och kontrollernas titervärde baserat på skillnaden mellan HCV RNA- och HCV QS RNA Ct-värdena. COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative Test, v2.0 har standardiserats enligt WHO:s internationella standard för hepatit C-virus RNA för NAT-testning (Nucleic Acid Amplification Technology) (NIBSC-kod 96/798)²³ och titerresultat rapporteras i internationella enheter per milliliter (IU/ml).

REAGENS

**COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV
Quantitative Test, v2.0**
(P/N: 05532264 190)

HCVQTV2

72 test

HCV QT v2.0 CS1

(Reagenskassett för magnetiska glaspartiklar för HCV)

1 x 72 test

1 x 7,0 ml

Magnetiska glaspartiklar
Trisbuffert
0,09 % natriumazid
0,1 % metylparaben

HCV QT v2.0 CS2

(lyseringsreagenskassett för HCV)

1 x 72 test

1 x 78 ml

Natriumcitrat-dihydrat
42,5 % guanidintiocyanat
< 6 % polydokanol
0,9 % ditiotreitol

HCV QT v2.0 CS3

Multireagenskassett för HCV som innehåller:

1 x 72 test

Pase

1 x 3,8 ml

(proteinlösning)
Trisbuffert
< 0,05 % EDTA
Kalciumklorid
Kalciumacetat
≤ 7,8 % proteinas
Glycerol

EB

1 x 8,1 ml

(elueringsbuffert)
Tris-bas-buffert
0,09 % natriumazid

HCV QT v2.0 CS4

HCV-testspecifik reagenskassett som innehåller:

1 x 72 test

QS

(kvantifieringsstandard för HCV)

Trisbuffert

EDTA

< 0,002 % poly rA RNA (syntetiskt)

< 0,001 % Armored HCV RNA-konstruktion innehållande HCV-primerbindningssekvenser samt en unik probbindningsregion (icke smittbärande RNA i MS2-bakteriofag)

0,05 % natriumazid

1 x 3,6 ml

MMX

(HCV Master Mix)

Tricinbuffert

Kaliumacetat

Kaliumhydroxid

< 20 % dimetylsulfoxid

Glycerol

< 0,004 % dATP, dCTP, dGTP, dUTP

< 0,002 % uppströms- och nedströms-HCV-primers i 5' UTR-regionen av HCV

< 0,001 % fluorescensmärkta oligonukleotidprober specifika för HCV och HCV Quantitation Standard

< 0,001 % oligonukleotid-aptamer

< 0,05 % Z05- och Z05D DNA-polymeras (mikrobiellt)

< 0,1 % AmpErase-enzym (uracil-N-glykosylas) (mikrobiellt)

0,09 % natriumazid

1 x 3,5 ml

Mn²⁺

(manganlösning)

< 0,5 % manganacetat

Isättika

0,09 % natriumazid

1 x 19,8 ml

HCV H(+)-C, v2.0

(högpositiv kontroll för HCV)

< 0,001 % Armored HCV RNA-konstruktion innehållande

HCV-sekvenser (icke smittbärande RNA i MS2-bakteriofag)

Negativ human plasma, icke-reaktiv enligt test för antikropp mot

HCV, antikropp mot HIV-1/2, HIV p24-antigen och HBsAg;

HIV-1 RNA, HCV RNA och HBV DNA som inte PCR-metoder kan detektera

0,1 % ProClin® 300 konserveringsmedel

6 x 0,85 ml

HCV L(+)-C, v2.0

(lågpositiv kontroll för HCV)

< 0,001 % Armored HCV RNA-konstruktion innehållande

HCV-sekvenser (icke smittbärande RNA i MS2-bakteriofag)

Negativ human plasma, icke-reaktiv enligt test för antikropp mot

HCV, antikropp mot HIV-1/2, HIV p24-antigen och HBsAg;

HIV-1 RNA, HCV RNA och HBV DNA som inte PCR-metoder kan detektera

0,1 % ProClin® 300 konserveringsmedel

6 x 0,85 ml

CTM (-) C

[COBAS® TaqMan® negativ kontroll (human plasma)]

Negativ human plasma, icke-reaktiv enligt test för antikropp mot

HCV, antikropp mot HIV-1/2, HIV p24-antigen och HBsAg;

HIV-1 RNA, HCV RNA och HBV DNA som inte PCR-metoder kan detektera

0,1 % ProClin® 300 konserveringsmedel

6 x 1,0 ml

HCV H(+)C, v2.0 Clip
(högpositiv kontroll för HCV, streckkodsmärkt klämma)

1 x 6 klämmor

HCV L(+)C, v2.0 Clip
(lågpositiv kontroll för HCV, streckkodsmärkt klämma)

1 x 6 klämmor

HCV (-) C, v2.0 Clip
(negativ kontroll för HCV, streckkodsmärkt klämma)

1 x 6 klämmor

COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® Wash Reagent
COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® tvättreagens
(P/N: 03587797 190)

PG WR

1 x 5,1 l

PG WR

(COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® tvättreagens)
Natriumcitrat-dihydrat
< 0,1 % N-metylisotiazolon-HCl

VARNINGAR OCH FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER

Liksom för alla testmetoder är det mycket viktigt att använda god laboratorieteknik för att denna analys ska fungera korrekt. Med hänsyn till testets höga sensitivitet är noggrannhet nödvändig så att reagens- och amplifieringsblandningarna hålls rena.

- A. **FÖR IN VITRO-DIAGNOSTISK ANVÄNDNING.**
- B. Detta test är avsett att användas med humant serum eller plasma som samlats i EDTA-antikoagulantia.
- C. Pipettera inte med munnen.
- D. Ät, drick eller rök inte i laboratorium. Använd engångshandskar, laboratorierock och ögonskydd när du hanterar prover och kitets reagens. Tvätta händerna noga efter hantering av prover och testreagens.
- E. Undvik mikrobiell smitta och ribonukleassmitta av reagens när portioner tas från kontrollflaskor.
- F. Användning av sterila engångspipetter och RNase-fria pipettspetsar rekommenderas.
- G. Sammanför inte kontroller från olika loter eller från olika flaskor i samma lot.
- H. Blanda inte reagenskassetter eller kontroller från olika kit.
- I. Öppna inte kassetter från COBAS® AmpliPrep eller byt ut, blanda, ta bort eller lägg till flaskor.
- J. Kassera oanvända reagens, avfall och prover enligt gällande nationella, regionala och lokala föreskrifter.
- K. Använd inte kit efter utgångsdatum.
- L. Säkerhetsdatablad (SDS) erhålls på begäran hos närmaste Roche-kontor.
- M. Prover och kontroller ska behandlas som smittbärande i enlighet med säkra laboratorierutiner som exempelvis de rutiner som beskrivs i *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*¹⁹ och i CLSI-dokument M29-A3²⁰. Rengör och desinficera noga alla arbetsytor med nyberedd lösning bestående av 0,5 % natriumhypoklorit i avjoniserat eller destillerat vatten.
- N. **CTM (-) C, HCV L(+)C, v2.0** och **HCV H(+)C, v2.0** innehåller human plasma som härstammar från humant blod. Källmaterialet har testats och befunnits icke-reaktivt för hepatit B-yntigen (HBsAg), antikropp mot HIV-1/2 och HCV samt HIV p24-antigen. Testning av negativ human plasma med PCR-metoder visade inte något detekterbart HIV-1 RNA, HCV RNA eller HBV DNA. Det finns inga testmetoder som ger fullständig säkerhet för att produkter från humant blod inte kan överföra smitta. Allt material av humant ursprung, inklusive **CTM (-) C, HCV L(+)C, v2.0** och **HCV H(+)C, v2.0** ska därför anses som potentiellt smittsamt.

- O. **MGP, EB, QS, Mn²⁺** och **MMX** innehåller natriumazid. Natriumazid kan reagera med bly- eller kopparrör och bilda mycket explosiva metallazider. Förhindra aziduppbbyggnad genom att spola med mycket vatten om lösningar som innehåller natriumazid hålls ut i avloppet.
- P. Använd ögonskydd, laboratorierock och engångshandskar när du hanterar reagens. Undvik att dessa material kommer i kontakt med hud, ögon och slemhinnor. Tvätta omedelbart med stora mängder vatten vid eventuell kontakt. Brännskador kan annars uppstå. Vid spill av dessa reagens ska du späda med vatten innan spillet torkas upp.
- Q. Se till att inte **HCV QT v2.0 CS2** och vätskeavfall inklusive använda COBAS® AmpliPrep SPU (Sample Processing Units) från instrumentet COBAS® AmpliPrep, som innehåller guanidintiocyanat, kommer i kontakt med natriumhypokloritlösning (blekmedel). Dessa blandningar kan bilda en mycket giftig gas.

FÖRVARING OCH HANTERING

- A. Kontrollera varje reagenskassett och -behållare före användning och försäkra dig om att det inte finns tecken på läckage. Använd inte material om det finns tecken på läckage.
- B. Förvara **HCV QT v2.0 CS1**, **HCV QT v2.0 CS2**, **HCV QT v2.0 CS3** och **HCV QT v2.0 CS4** vid 2–8 °C. Oanvända är dessa reagens hållbara till angivet utgångsdatum. Efter användning är dessa reagens hållbara i 70 dagar i 2–8 °C, dock längst till angivet utgångsdatum. **HCV QT v2.0 CS1**, **HCV QT v2.0 CS2**, **HCV QT v2.0 CS3** och **HCV QT v2.0 CS4** kan användas upp till 96 timmar sammanlagt i instrumentet COBAS® AmpliPrep. Reagens ska förvaras i 2–8 °C mellan instrumentcykler.
- C. Förvara **HCV H(+)C, v2.0**, **HCV L(+)C, v2.0** och **CTM (–) C** i 2–8 °C. Dessa kontroller är hållbara till angivet utgångsdatum. När förpackningen öppnats ska eventuella oanvända delar av innehållet kasseras.
- D. Förvara streckkodsmärkta klämmor [**HCV H(+)C, v2.0 Clip**, **HCV L(+)C, v2.0 Clip** och **HCV (–) C, v2.0 Clip**] i 2–30 °C.
- E. Förvara **PG WR** i 2–30 °C. Oanvänt **PG WR** är hållbart till angivet utgångsdatum. Efter att förpackningen öppnats är reagentet hållbart i 28 dagar i 2–30 °C, dock längst till angivet utgångsdatum.

MATERIAL SOM MEDFÖLJER

COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative Test, v2.0

HCVQTV2

HCV QT v2.0 CS1

(Reagenskassett för magnetiska glaspartiklar för HCV)

HCV QT v2.0 CS2

(lyseringsreagenskassett för HCV)

HCV QT v2.0 CS3

(multireagenskassett för HCV)

HCV QT v2.0 CS4

(testspecifik reagenskassett för HCV)

HCV H(+)C, v2.0

(högpå positiv kontroll för HCV)

HCV L(+)C, v2.0

(lågpositiv kontroll för HCV)

CTM (–) C

[COBAS® TaqMan® negativ kontroll (human plasma)]

HCV H(+)C, v2.0 Clip

(högpå positiv kontroll för HCV, streckkodsmärkt klämma)

HCV L(+)C, v2.0 Clip

(lågpositiv kontroll för HCV, streckkodsmärkt klämma)

HCV (–) C, v2.0 Clip

(negativ kontroll för HCV, streckodsmärkt klämma)

COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® Wash Reagent

COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® tvättreagens

PG WR

PG WR

(COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® tvättreagens)

MATERIAL SOM BEHÖVS MEN INTE MEDFÖLJER

Instrument och programvara

- Instrumentet COBAS® AmpliPrep
- Analysinstrumentet COBAS® TaqMan® eller analysinstrumentet COBAS® TaqMan® 48
- Docking Station (tillval)
- Instrumentet **cobas p** 630 (tillval)
- Programmet AMPLILINK, version 3.3- eller version 3.4-serien
- Kontrollenhet för programmet AMPLILINK, med skrivare
- Instrument- och programhandböcker:
 - Instrumenthandbok till instrumentet COBAS® AmpliPrep för användning med programmet AMPLILINK, version 3.3- och 3.4-serien
 - Instrumenthandbok till analysinstrumentet COBAS® TaqMan® för användning med programmet AMPLILINK, version 3.3- och 3.4-serien
 - Instrumenthandbok till analysinstrumentet COBAS® TaqMan® 48 för användning med programmet AMPLILINK, version 3.3- och 3.4-serien
 - Applikationshandbok till programmet AMPLILINK, version 3.3-serien för användning med instrumentet COBAS® AmpliPrep, analysinstrumentet COBAS® TaqMan®, analysinstrumentet COBAS® TaqMan® 48, analysinstrumentet COBAS® AMPLICOR och instrumentet **cobas p** 630eller
 - Applikationshandbok till programmet AMPLILINK, version 3.4-serien
 - Tillval: användarhandbok till instrumentet **cobas p** 630, programversion 2.2
- Testdefinitionsfil (TDF). Namn och aktuell version på TDF-filen anges på produktinformationskortet som medföljer kitet.

Övrigt material

- Provrack (SK24 rack)
- Reagensrack
- SPU-rack
- K-carrier
- K-carrier-transportör
- K-carrier-rack
- Pipetter med RNase-fria spetsar och aerosolbarriär eller positiv förskjutning (kapacitet 1 000 µl); pipetterna ska ha en noggrannhet inom 3 % av angiven volym. RNase-fria spetsar med aerosolbarriär eller positiv förskjutning ska användas för att hindra överföring av smitta mellan prov och amplicon.
- Engångshandskar, puderfria
- Vortexmixer

Engångsartiklar

- SPU (Sample Processing Unit)
- S-tubes (Sample input tubes) med streckodsklämor
- Rack för K-tips
- K-tube, förpackning 12 x 96

PROVTAGNING, TRANSPORT OCH FÖRVARING AV PROVER

OBS! *Hantera alla prover och kontroller som potentiellt smittbärande.*

Provtagning och förvaring av prover

COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative Test, v2.0 ska användas med serum eller EDTA-plasmaprover. Blod ska uppsamlas i serumseparationsrören SST®, BD Vacutainer® PPT™-plasma-preparationsrör för molekylära diagnostiska testmetoder eller i sterila rör med EDTA (lila kork) som antikoagulant. Följ tillverkarens anvisningar för hantering av provrör. Färska prover (helblod) kan förvaras i 2–25 °C i upp till 24 timmar före centrifugering. Överför serum eller EDTA-plasma till ett sterilt polypropylenrör efter centrifugering. Vi rekommenderar att prover förvaras i portioner om ungefär 1 000 µl i sterila 2,0 ml-polypropylenrör med skruvkork (t.ex. 2 ml Sarstedt-mikrorör med skruvkork). Serum och EDTA-plasmaprover kan förvaras:

- i 2–8 °C i upp till 72 timmar
- i –20 °C till –80 °C i upp till 6 veckor

Serum- och EDTA-plasmaprover kan frysas och tinas högst fem gånger utan förlust av HCV RNA.

Transport av prover

Vid transport av helblod, serum eller EDTA-plasma ska gällande bestämmelser för transport av etiologiska agens följas²¹. Helblod ska transporteras i 2–25 °C och centrifugeras inom 24 timmar efter provtagning. EDTA-plasma och serum kan transporteras i 2–8 °C eller fruset i –20 °C till –80 °C.

BRUKSANVISNING

Detaljerad information om användning, vilka konfigurationer som kan väljas, utskrift av resultat samt tolkning av flaggor, kommentarer och felmeddelanden finns i handboken till programmet AMPLILINK, version 3.3- eller version 3.4-serien, som listas i avsnittet "Instrument och programvara".

Omgångsstorlek och arbetsflöde

Varje kit innehåller reagens som räcker till 72 test som kan utföras i omgångar om 12 till 24 test. Minst en kontroll vardera av [CTM (–) C, HCV L(+)C, v2.0 och HCV H(+)C, v2.0] måste ingå i varje omgång (se avsnittet "Kvalitetskontroll"). Körningen med analysinstrumentet COBAS® TaqMan® eller analysinstrumentet COBAS® TaqMan® 48 måste startas inom 120 minuter efter att prov- och kontrollpreparationen har slutförts. De bearbetade proverna och kontrollerna FÅR varken FRYSAS eller FÖRVARAS i 2–8 °C.

Prov- och kontrollpreparation

Om frysta prover används ska proverna placeras i rumstemperatur tills de är helt tinade och vortexas i 3–5 sekunder innan de används. Kontrollerna ska tas bort från förvaringen i 2–8 °C, värmas till rumstemperatur och vortexas i 3–5 sekunder innan de används.

Arbetsgång för instrumentet COBAS® AmpliPrep

Del A. Underhåll och prime

- A1. Instrumentet COBAS® AmpliPrep är färdigt att användas i standbyläge.
- A2. Slå PÅ kontrollenheten för programmet AMPLILINK. Förbered kontrollenheten på följande sätt:
 1. Logga in på Microsoft Windows-operativsystemet.
 2. Dubbelklicka på programikonen AMPLILINK.
 3. Logga in på programmet AMPLILINK genom att ange ditt användar-id och lösenord.

- A3. Kontrollera förrådet av **PG WR** med hjälp av fönstret **Status** och byt om det behövs.
- A4. Utför det underhåll som anges på fliken **Due**. Instrumentet COBAS® AmpliPrep utför automatiskt prime på systemet.

Del B. Ladda reagenskassetter

OBS! *Alla reagenskassetter ska tas bort från förvaringen i 2–8 °C, omedelbart sättas in i instrumentet COBAS® AmpliPrep och ekvibreras till rumstemperatur i instrumentet i minst 30 minuter innan det första provet bearbetas. Ställ inte reagenskassetterna utanför instrumentet när de ska uppnå rumstemperatur eftersom kondens kan bildas på streckkodsetiketterna. Torka inte av kondensen om sådan uppstår på streckkodsetiketterna.*

- B1. Placera **HCV QT v2.0 CS1** i ett reagensrack. Placera **HCV QT v2.0 CS2**, **HCV QT v2.0 CS3** och **HCV QT v2.0 CS4** i ett separat reagensrack.
- B2. Ladda det reagensrack som innehåller **HCV QT v2.0 CS1** i rackposition A i instrumentet COBAS® AmpliPrep.
- B3. Ladda det reagensrack som innehåller **HCV QT v2.0 CS2**, **HCV QT v2.0 CS3** och **HCV QT v2.0 CS4** i rackposition **B**, **C**, **D** eller **E** i instrumentet COBAS® AmpliPrep (detaljerad information finns i motsvarande instrumenthandböcker).

Del C. Ladda engångsartiklar

OBS! *Fastställ hur många COBAS® AmpliPrep-reagenskassetter, SPU (Sample Processing Units), Input Sample tubes (S-tubes), K-tips och K-tubes som behövs. En SPU, ett Input S-tube, en K-tip och ett K-tube behövs för varje prov eller kontroll.*

Du kan välja bland flera konfigurationer vid användning av instrumentet COBAS® AmpliPrep med analysinstrumentet COBAS® TaqMan® eller analysinstrumentet COBAS® TaqMan® 48. Sätt in det antal reagenskassettrack, provrack med Input S-tubes, SPU-rack, K-tip-rack, K-tube-rack och K-carriers i K-carrier-rack som krävs för den konfiguration som valts, i respektive rackposition i instrumentet COBAS® AmpliPrep.

- C1. Placera SPU i SPU-racken och ladda racken i rackposition **J**, **K** eller **L** i instrumentet COBAS® AmpliPrep.
- C2. Ladda fyllda K-tube-rack i rackposition **M**, **N**, **O** eller **P** enligt vald konfiguration i instrumentet COBAS® AmpliPrep.
- C3. Ladda fyllda K-tip-rack i rackposition **M**, **N**, **O** eller **P** i instrumentet COBAS® AmpliPrep.
- C4. Ladda fyllda K-carriers i K-carrier-rack i rackposition **M**, **N**, **O** eller **P** enligt vald konfiguration i instrumentet COBAS® AmpliPrep.

Del D. Beställa och ladda prover

- D1. Bered provrack på följande sätt: Fäst en streckkodslämma i de provrackspårpositioner där ett prov (S-tube) ska placeras. Anslut en av de specifika streckkodslämnorna för kontroller [**CTM (-) C**, **HCV L(+)C**, **v2.0** och **HCV H(+)C**, **v2.0**] till de provrackspårpositioner där kontrollerna (S-tube) ska placeras. Streckkodslämnorna för kontroller ska ha samma kontrollotsnummer som lottnumret på kontrollflaskorna i kitet. Var noga med att tilldela varje kontroll positionen med motsvarande kontrollstreckkodslämma. Placera ett Input S-tube i varje position som är märkt med en streckkodslämma.
- D2. Skapa provbeställningar för varje prov och kontroll på fliken **Sample** i fönstret **Orders** i programmet AMPLILINK. Välj lämplig testfil och avsluta genom att spara.
- D3. Tilldela prov- och kontrollbeställningarna rackpositioner på fliken **Sample Rack** i fönstret **Orders**. Provracksnumret måste vara samma rack som bereddes i steg D1.
- D4. Skriv ut rapporten för provracksbeställning som ett arbetsblad.

- D5. Bered prov- och kontrollrack i det område som är avsett för överföring av prover och kontroller på följande sätt: Vortexa varje prov och kontroll [**CTM (-) C, HCV L(+)-C, v2.0** och **HCV H(+)-C, v2.0**] i 3 till 5 sekunder. Undvik att förorena handskena när du hanterar prover och kontroller.
- D6. Överför 650 µl av varje prov och kontroll [**CTM (-) C, HCV L(+)-C, v2.0** och **HCV H(+)-C, v2.0**] i rätt streckodsmärkta Input S-tube med hjälp av en mikropipett med RNase-fri spets med aerosolbarriär eller positiv förskjutning. **Undvik att överföra partiklar och/eller fibrinkoagel från ursprungsproverna till Input S-tube.** Prover och kontroller ska överföras till de rörpositioner som tilldelats och antecknats på arbetsbladet i steg D4. Streckodsklämmorna för kontroller ska ha samma kontrollotsnummer som lotnumret på kontrollflaskorna i kitet. Tilldela varje kontroll positionen med motsvarande kontrollstreckodsklämma. **Undvik att kontaminera den övre delen av S-tube med prover eller kontroller.**
- D7. Läs användarhandboken till instrumentet **cobas p 630** om du använder **cobas p 630** för preparation.
- D8. Beroende på den aktuella konfigurationen ska provracken som är fyllda med Input S-tubes placeras i rackpositionen **F, G** eller **H** i instrumentet COBAS® AmpliPrep.
- D9. Beroende på den aktuella konfigurationen ska provracken laddas med Input S-tubes och K-tubes (ett för varje Input S-tube, i den högra positionen intill Input S-tubes) i rackposition **F, G** eller **H** i instrumentet COBAS® AmpliPrep.

Del E. Starta körning med instrumentet COBAS® AmpliPrep

- E1. Starta instrumentet COBAS® AmpliPrep med hjälp av programmet AMPLILINK.

Del F. Avsluta körning med instrumentet COBAS® AmpliPrep och överföring till analysinstrumentet COBAS® TaqMan® eller analysinstrumentet COBAS® TaqMan® 48 (endast för manuell överföring)

- F1. Kontrollera om det finns flaggor eller felmeddelanden.
- F2. Ta bort bearbetade prover och kontroller från instrumentet COBAS® AmpliPrep, antingen i provrack (för analysinstrumentet COBAS® TaqMan® utan Docking Station) eller i K-carrier-rack (för analysinstrumentet COBAS® TaqMan® 48) enligt aktuell konfiguration.
- F3. Avlägsna avfall från instrumentet COBAS® AmpliPrep.

OBS! Alla bearbetade prover och kontroller ska skyddas mot ljus efter att prov- och kontrollpreparationen har slutförts.

Amplifiering och detektion

Förberedelse av analysinstrumentet COBAS® TaqMan® eller analysinstrumentet COBAS® TaqMan® 48

Körningen med analysinstrumentet COBAS® TaqMan® eller analysinstrumentet COBAS® TaqMan® 48 måste startas inom 120 minuter efter att prov- och kontrollpreparationen har slutförts. De bearbetade proverna och kontrollerna FÅR varken FRYSAS eller FÖRVARAS i 2–8 °C.

Del G. Ladda bearbetade prover

- G1. Överför K-tubes till analysinstrumentet COBAS® TaqMan® eller analysinstrumentet COBAS® TaqMan® 48 genom att utföra de steg som krävs för den instrumentkonfiguration som används:

Del H. Starta körning med analysinstrumentet COBAS® TaqMan® eller analysinstrumentet COBAS® TaqMan® 48

- H1. Starta analysinstrumentet COBAS® TaqMan® eller analysinstrumentet COBAS® TaqMan® 48 beroende på vilken konfiguration som används.

Del I. Avsluta körning med analysinstrumentet COBAS® TaqMan® eller analysinstrumentet COBAS® TaqMan® 48

11. När körningen i analysinstrumentet COBAS® TaqMan® eller analysinstrumentet COBAS® TaqMan® 48 har slutförts ska resultatrapporten skrivas ut. Kontrollera om det finns flaggor eller felmeddelanden i resultatrapporten. Hur prover med flaggor och kommentarer ska tolkas beskrivs i avsnittet "Resultat". Efter att data har godkänts ska de sparas.
12. Ta bort använda K-tubes från analysinstrumentet COBAS® TaqMan® eller analysinstrumentet COBAS® TaqMan® 48.

KVALITETSKONTROLL

En COBAS® TaqMan® negativ kontroll, en lågpositiv kontroll för HCV och en högpositiv kontroll för HCV måste ingå i varje testomgång. Omgången är giltig om inga flaggor visas för någon av kontrollerna [**HCV L(+)**C, **v2.0**, **HCV H(+)**C, **v2.0** och **CTM (-)** C].

Det finns inga krav avseende kontrollernas position i provracket.

Kontrollera om det finns flaggor och kommentarer i utskriften så att du säkerställer att omgången är giltig.

Negativ kontroll

CTM (-) C måste ge ett "Target Not Detected"-resultat. Om **CTM (-) C** flaggas som ogiltig är hela omgången ogiltig. Upprepa hela förfarandet (prov- och kontrollpreparation, amplifiering och detektion). Om **CTM (-) C** är konsekvent ogiltig i flera omgångar ska du kontakta din Roche-representant och begära teknisk hjälp.

Positiva kontroller

Det fastställda intervallet för **HCV L(+)**C, **v2.0** och **HCV H(+)**C, **v2.0** är specifikt för varje reagens, och anges i streckkoden på reagenskassetterna för COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative Test, v2.0.

HCV RNA IU/mL för **HCV L(+)**C, **v2.0** och **HCV H(+)**C, **v2.0** ska ligga inom tilldelat intervall. Om den ena eller båda av de positiva kontrollerna flaggas som ogiltig är hela omgången ogiltig. Upprepa hela förfarandet (prov- och kontrollpreparation, amplifiering och detektion). Kontakta din Roche-representant och begär teknisk hjälp om HCV RNA-titern för en eller båda positiva kontrollerna konsekvent ligger utanför det tilldelade intervallet i flera omgångar.

RESULTAT

HCV RNA-koncentrationen för proverna och kontrollerna fastställs automatiskt i analysinstrumentet COBAS® TaqMan® eller analysinstrumentet COBAS® TaqMan® 48. HCV RNA-koncentrationen uttrycks i internationella enheter (IU)/mL.

Programmet AMPLILINK:

- Bestämmer Ct-värdet för HCV RNA och HCV QS RNA.
- Fastställer HCV RNA-koncentrationen baserat på Ct-värdena för HCV RNA och HCV QS RNA samt de lotspecifika kalibreringskoefficienter som anges på kassetternas streckkod.
- Fastställer att beräknad IU/ml för **HCV L(+)**C, **v2.0** och **HCV H(+)**C, **v2.0** ligger inom tilldelat intervall.

Validering av omgång:

Försäkra dig om att omgången är giltig genom att kontrollera om det förekommer flaggor eller kommentarer i utskriften eller i resultatfönstret i programmet AMPLILINK.

För kontrollbeställningar utförs en kontroll för att bestämma om kontrollens IU/ml-värde ligger inom dess angivna intervall. Om kontrollens IU/ml-värde ligger utanför intervallet genereras en flagga som visar att kontrollen har misslyckats.

Omgången är giltig om inga flaggor visas för någon av kontrollerna [**HCV L(+)**C, **v2.0**, **HCV H(+)**C, **v2.0** och **CTM (-)** C].

Omgången är inte giltig om någon av följande flaggor visas för HCV-kontrollerna:

Negativ kontroll:

Flagga	Resultat	Betydelse
NC_INVALID	Invalid	Ett ogiltigt resultat eller det beräknade titerresultatet för den negativa kontrollen är inte negativt, dvs. resultatet "Target Not Detected" skapas inte.

Lågpositiv kontroll för HCV:

Flagga	Resultat	Betydelse
LPCINVALID	Invalid	Ett ogiltigt resultat eller det beräknade titerresultatet för den lågpositiva kontrollen ligger inte inom det tilldelade intervallet.

Högpositiv kontroll för HCV:

Flagga	Resultat	Betydelse
HPCINVALID	Invalid	Ett ogiltigt resultat eller det beräknade titerresultatet för den högpositiva kontrollen ligger inte inom det tilldelade intervallet.

Om omgången är ogiltig måste du upprepa hela omgången inklusive prov- och kontrollpreparation, reverse transcription, amplifiering och detektion.

Tolkning av resultat:

För en giltig omgång ska varje enskilt prov kontrolleras avseende flaggor eller kommentarer på resultatutskriften.

⇒ En giltig omgång kan innehålla båda giltiga och ogiltiga provresultat, beroende på om flaggor och/eller kommentarer erhålls för de enskilda proverna.

Provresultaten tolkas på följande sätt:

Resultat	Betydelse
Target Not Detected	Ct-värde för HCV ligger ovanför gränsen för analysen eller inget Ct-värde erhålls för HCV. Rapportera resultat som "HCV RNA inte detekterat".
< 1,50E+01 IU/ml	Beräknat antal IU/ml ligger under analysens nedre kvantifieringsgräns (LLOQ). Rapportera resultat som "HCV RNA detekterat, mindre än 15 IU/ml HCV RNA".
≥ 1,50E+01 IU/ml och ≤ 1,00E+08 IU/ml	Beräknade resultat som är större än eller lika med 15 IU/ml och mindre än eller lika med 1,00E+08 IU/ml ligger inom analysens linjära intervall. Rapportera resultat som "XX IU/ml HCV RNA detekterat".
> 1,00E+08 IU/ml	Beräknade resultat är över analysens linjära intervall. Rapportera resultat som "större än 1,00E+08 IU/ml HCV RNA". Om kvantitativa resultat önskas ska det ursprungliga provet spädas med HCV-negativt humant serum eller EDTA-plasma beroende på det ursprungliga provets matris och testet upprepas. Multiplicera det rapporterade resultatet med spädningsfaktorn.

Om provresultatet visas som "Failed", "Invalid" eller "Aborted", se anvisningar i applikationshandboken till programmet AMPLILINK, version 3.3- eller version 3.4-serien som listas i avsnittet "Material som behövs men inte medföljer".

OBS! Prover som ligger ovanför analysens intervall kan också generera ett ogiltigt resultat med flaggan "QS_INVALID". Om kvantitativa resultat önskas ska det ursprungliga provet spädas med HCV-negativt humant serum eller EDTA-plasma beroende på det ursprungliga provets matris och testet upprepas. Multiplicera det rapporterade resultatet med spädningsfaktorn.

TESTETS BEGRÄNSNINGAR

1. Detta test har endast validerats för användning med humant serum eller plasma som samlats i EDTA-antikoagulantia. Testning av andra provtyper kan resultera i felaktiga resultat.
2. Mutationer inom de maximalt konserverade regionerna på det virusgenom som täcks av testets primers och/eller prober är visserligen sällsynta, men kan göra att ett lägre kvantifieringsresultat erhålls eller att viruset inte kan detekteras.
3. Kvantifiering av HCV RNA är beroende av antalet viruspartiklar i provet och kan påverkas av provtagningsmetoder, patientfaktorer (t.ex. ålder, förekomst av symptom) och/eller infektionsstadium.
4. Resultatens tillförlitlighet förutsätter rätt provtagning, transport, förvaring och behandling av prover.
5. Förekomsten av AmpErase-enzym i COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Master Mix minskar risken för amplicon-kontaminering. Smitta från HCV-positiva kontroller och kliniska prover kan dock endast undvikas om god laboratoriesed iakttas och de förfaranden som beskrivs i denna bipacksedel noga följs.
6. Denna produkt ska endast användas av personal som har utbildats i användning av instrumentet **cobas p 630** (tillval), instrumentet COBAS® AmpliPrep och analysinstrumentet COBAS® TaqMan® eller analysinstrumentet COBAS® TaqMan® 48. Användaren ska ha goda kunskaper om de applikationer som körs på instrumenten och ska iaktta god laboratoriesed.
7. Denna produkt kan endast användas med instrumentet **cobas p 630** (tillval), instrumentet COBAS® AmpliPrep och analysinstrumentet COBAS® TaqMan® eller analysinstrumentet COBAS® TaqMan® 48.
8. På grund av inneboende skillnader mellan metoder rekommenderas användaren, innan en metod byts ut mot en annan, att genomföra metodkorrelationsanalyser i laboratoriet för att bestämma skillnaderna mellan metoderna.

INTERFERERANDE ÄMNEN

Förhöjda nivåer av triglycerider (3 300 mg/dl), konjugerat bilirubin (25 mg/dl) och okonjugerat bilirubin (20 mg/dl), albumin (6 000 mg/dl), hemoglobin (200 mg/dl) och humant DNA (40 mg/dl) i proverna samt förekomst av autoimmuna sjukdomar, t.ex. systemisk lupus erythematosus (SLE), reumatoid artrit (RA) och antinukleära antikroppar (ANA) interfererade inte med kvantifiering av HCV RNA i COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative Test, v2.0.

Följande läkemedelsföreningar som testats vid topplasmanivå (C_{max}) och vid 3 gånger C_{max} interfererade inte med kvantifiering av HCV RNA med COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative Test, v2.0:

Nukleotid reverse transkriptas- och DNA polymeras-hämmare Tenofovir Adefovir dipivoxil	Icke-nukleosid reverse transkriptas-hämmare Efavirenz Nevirapin
HIV-proteashämmare Atazanavir Sakvinavir Ritonavir Lopinavir/Ritonavir Nelfinavir Darunavir Tipranavir Fosamprenavir	Nukleosid reverse transkriptas-hämmare Lamivudin Zidovudin Stavudin Abacavir Didanosin Emtricitabin Entecavir Telbivudin
HIV-fusionshämmare Enfuvirtid	HIV-inträdeshämmare Maraviroc
Föreningar för behandling av herpes-virus Ganciklovir Valganciclovir Acyklovir	Immunmodulatorer Peginterferon alfa-2b Ribavirin Peginterferon alfa-2a
HIV-integrashämmare Raltegravir	

ICKE-KLINISK EGENSKAPSVÄRDERING

A. Detektionsgräns

Detektionsgränsen för COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative Test, v2.0 fastställdes genom analys av seriella spädningsrör av WHO:s internationella standard för hepatit C-virus RNA för NAT-testning (Nucleic Acid Amplification Technology Assays), genotyp 1a, erhållet från NIBSC, i HCV-negativ human EDTA-plasma eller serum. Tre oberoende spädningsrör analyserades för varje matris. Totalt upp till 252 replikat per koncentrationsnivå testades för varje matristyp. Studien utfördes med tre reagensloter i COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative Test, v2.0.

Resultaten för EDTA-plasma och serum i tabell 1 respektive 2 visar att COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative Test, v2.0 detekterade HCV RNA i koncentrationerna 15 IU/ml eller mer med en träffsannolikhet på ≥ 95 %. Skillnaden mellan serum och EDTA-plasma var inte statistiskt signifikant.

Tabell 1
Detektionsgräns i EDTA-plasma fastställd enligt WHO:s första internationella standard för hepatit C-virus RNA för NAT-testning (Nucleic Acid Amplification Technology Assays)

Input titer (HCV RNA IU/ml)	Antal giltiga replikat	Antal positiva	Träff-sann. (%)
50	251	251	100
25	251	250	100
15	251	246	98
10	252	236	94
5	252	180	71
2,5	251	121	48
0	250	0	0
Detektionsgräns genom PROBIT vid 95 % träffsannolikhet	11 IU/ml 95 % konfidensintervall: 10–13 IU/ml		
Detektionsgräns genom träffsannolikhet	15 IU/ml		

Tabell 2
Detektionsgräns i serum fastställd enligt WHO:s första internationella standard för hepatit C-virus RNA för NAT-testning (Nucleic Acid Amplification Technology Assays)

Input titer (HCV RNA IU/ml)	Antal giltiga replikat	Antal positiva	Träff-sann. (%)
50	188	188	100
25	189	188	99
15	189	185	98
10	189	172	91
5	189	140	74
2,5	189	92	49
0	189	0	0
Detektionsgräns genom PROBIT vid 95 % träffsannolikhet	12 IU/ml 95 % konfidensintervall: 10–14 IU/ml		
Detektionsgräns genom träffsannolikhet	15 IU/ml		

B. Precision

Precisionen för COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative Test, v2.0 fastställdes genom analys av seriella spädningsgrader av kliniska HCV-prover (genotyp 1a) eller genom analys av Armored HCV RNA (aRNA) i HCV-negativ human EDTA-plasma eller i serum.

Sex spädningsnivåer med 3 replikat per nivå testades vid 12 körningar under 4 dagar. Varje prov genomgick hela proceduren med COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative Test, v2.0, inklusive preparation, amplifiering och detektion. Studien utfördes med tre reagenslotter i COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative Test, v2.0, och resultaten visas i tabell 3.

COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative Test, v2.0 visar god precision för tre reagenslotter i ett koncentrationsintervall från 3,0E+02 IU/ml till 1,0E+08 IU/ml.

Tabell 3
Precision för COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative Test, v2.0
(EDTA-plasma- och serumprover)*

Nominell koncentration [IU/ml]	Precision som total SD [$\log_{10}$]					
	EDTA-plasma			Serum		
	Lot 1	Lot 2	Lot 3	Lot 1	Lot 2	Lot 3
3,0E+02	0,22	0,07	0,09	0,07	0,05	0,09
3,0E+03	0,15	0,07	0,07	0,06	0,06	0,06
3,0E+04	0,06	0,05	0,07	0,05	0,07	0,08
3,0E+05	0,08	0,07	0,08	0,05	0,05	0,04
3,0E+06	0,14	0,04	0,07	0,11	0,06	0,07
1,0E+08	0,07	0,05	0,11	0,07	0,06	0,08

* Titerdata anses ha fördelats log-normalt och analyseras efter omvandling enligt $\log_{10}$. I kolumn 2–7 visas den totala standardavvikelsen (SD) för den log-omvandlade titern för var och en av de tre reagenslotterna.

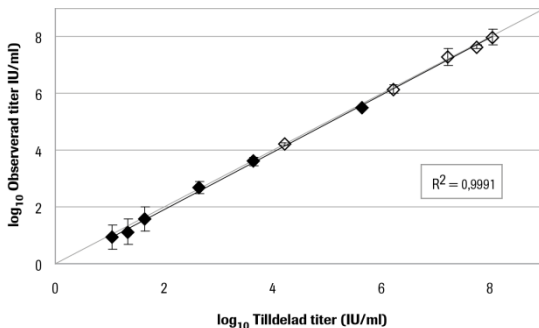
C. Linjärt intervall

Två linjäritetspaneler användes för utvärdering av det linjära intervallet för COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative Test, v2.0. Panelerna bestod av spädningsgrader av ett HCV RNA-positivt kliniskt prov för det dynamiska intervalllets nedre och mellersta del (upp till 3,0E+05 IU/ml) och aRNA för det dynamiska intervalllets översta del (upp till 2,0E+08 IU/ml) i antingen EDTA-plasma eller i serum. Studien utfördes med två reagenslotter av COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative Test, v2.0 enligt riktlinjerna i CLSI EP6-A²². Alla 11 panelprover för EDTA-plasma och alla 14 panelprover för serum testades i upp till 16 replikat per koncentrationsnivå, matris och reagenslot.

COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative Test, v2.0 är linjärt från 15 HCV RNA IU/ml till minst 1,0E+08 HCV RNA IU/ml vid en godkänd absolut avvikelse från en linjäritet på $\pm 0,2 \log_{10}$ (i bild 1 och 2 visas representativa resultat). Över hela det linjära intervallet ligger noggrannheten för testet inom $\pm 0,2 \log_{10}$.

Bild 1

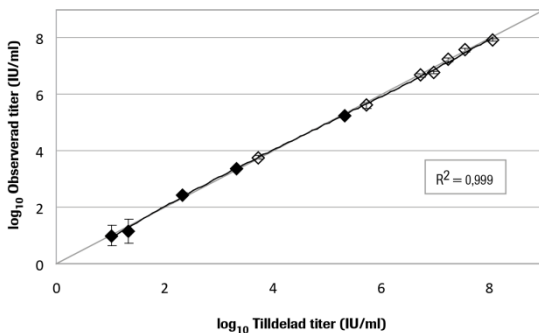
Bestämning av linjärt intervall för COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative Test, v2.0 i EDTA-plasmaprover



Regressionsdiagrammet visar medelvärde för de observerade provresultaten för kliniska prover (fylld rutersymbol) och aRNA-prover (icke fylld rutersymbol) jämfört med den tilldelade log₁₀-titern. Regressionslinjen (fet; från 11 till 1,1E+08 IU/ml) visas tillsammans med enhetslinjen (grå) för att visualisera testets linjära förlopp. Standardavvikelsen för log₁₀-titern visas som felstaplar, R² visas.

Bild 2

Bestämning av linjärt intervall för COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative Test, v2.0 i serumprover



Regressionsdiagrammet visar medelvärde för de observerade provresultaten för kliniska prover (fylld rutersymbol) och aRNA-prover (icke fylld rutersymbol) jämfört med den tilldelade log₁₀-titern. Regressionslinjen (svart; från 11 till 1,2E+08 IU/ml) visas tillsammans med enhetslinjen (grå) för att visualisera testets linjära förlopp. Standardavvikelsen för log₁₀-titrarna visas som felstaplar, R² visas.

D. Inklusivitet

Egenskaper för COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative Test, v2.0 med HCV-genotyper utvärderades genom att (i) verifiera detektionsgränsen för genotyp 1 till 6, och (ii) verifiera linjärt intervall för genotyp 1 till 6.

Detektionsgränsverifiering för genotyp 1 till 6

Kliniska HCV RNA-prover för 8 olika genotyper/subtyper (1a, 1b, 2a, 2b, 3, 4, 5 och 6) späddes till tre olika koncentrationsnivåer i EDTA-plasma eller serum och en bestämning av träffsannolikhet utfördes för varje nivå med upp till 70 replikat. Studien utfördes med en reagenslot i COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative Test, v2.0.

Resultaten för EDTA-plasma och serum i tabell 4 respektive 5 verifierar att COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative Test, v2.0 detekterade HCV RNA för 8 olika genotyper/subtyper vid koncentrationer på 15 IU/ml eller mer med en träffsannolikhet på ≥ 95 %. Skillnaden mellan serum och EDTA-plasma var inte statistiskt signifikant.

Tabell 4
Detektionsgränsverifiering för HCV RNA-genotyper i EDTA-plasma

Genotyp	5 IU/ml			15 IU/ml			45 IU/ml		
	Antal giltiga replikat	Antal positiva	Träffsann. (%)	Antal giltiga replikat	Antal positiva	Träffsann. (%)	Antal giltiga replikat	Antal positiva	Träffsann. (%)
1a	63	44	70	63	63	100	63	63	100
1b	63	47	75	63	62	98	63	63	100
2a	63	43	68	63	61	97	62	61	98
2b	62	57	92	62	62	100	62	62	100
3	62	58	94	63	63	100	62	62	100
4	63	43	68	63	62	98	63	63	100
5	63	47	75	62	62	100	62	62	100
6	63	55	87	63	62	98	63	63	100

Tabell 5
Detektionsgränsverifiering för HCV RNA-genotyper i serum

Genotyp	5 IU/ml			15 IU/ml			45 IU/ml		
	Antal giltiga replikat	Antal positiva	Träffsann. (%)	Antal giltiga replikat	Antal positiva	Träffsann. (%)	Antal giltiga replikat	Antal positiva	Träffsann. (%)
1a	63	45	71	62	62	100	63	63	100
1b	62	48	77	63	63	100	63	63	100
2a	63	47	75	61	60	98	63	63	100
2b	63	42	67	63	61	97	63	63	100
3	63	58	92	63	63	100	63	63	100
4	63	41	65	63	62	98	63	63	100
5	62	46	74	61	60	98	62	62	100
6	70	58	83	70	69	99	69	69	100

Verifiering av linjärt intervall för genotyp 1 till 6

Kliniska HCV-prover för 8 olika genotyper/subtyper (1a, 1b, 2a, 2b, 3, 4, 5 och 6) testades i upp till 22 koncentrationsnivåer. Panelerna bestod av spädningar av ett HCV RNA-positivt kliniskt prov för det dynamiska intervallets nedre och mellersta del (genotyp 1a, 1b, 3 och 4 upp till den övre kvantifieringsgränsen) eller över hela det dynamiska intervallet (genotyp 2a, 2b, 5 och 6) i EDTA-plasma. Studien utfördes med en reagenslot i COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative Test, v2.0. Alla 22 panelprover testades i upp till 15 replikat.

Det linjära intervallet för COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative Test, v2.0 verifierades med HCV-genotyp 1 till 6 från 13 HCV RNA IU/ml till minst 1,4E+08 HCV RNA IU/ml vid en godkänd absolut avvikelse från en linjäritet på +/- 0,2 log₁₀.

E. Diagnostisk sensitivitet

Den diagnostiska sensitiviteten för COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative Test, v2.0 fastställdes genom analys av individuella HCV RNA-positiva EDTA-plasma- eller serumprover (totalt 488 resultat) med två reagensloter i COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative Test, v2.0. Alla prover var positiva för HCV RNA. I den här panelen är den diagnostiska sensitiviteten för COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative Test, v2.0 100 % (ensidig nedre 95-procentig konfidensgräns: ≥ 99,4 %).

F. Specificitet

Specificiteten för COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative Test, v2.0 fastställdes genom analys av HCV RNA- och seronegativa prover med EDTA-plasma eller serum från bloddonatorer. Enskilda EDTA-plasma- och serumprover (totalt 600 resultat) testades med två reagensloter i COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative Test, v2.0. Alla prover var negativa för HCV RNA. I den här panelen är sensitiviteten för COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative Test, v2.0 100 % (ensidig nedre 95-procentig konfidensgräns: ≥ 99,5 %).

G. Analytisk specificitet

Den analytiska specificiteten för COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative Test, v2.0 utvärderades genom spädning av högtiterstammar av olika patogener (se tabell 6) med HCV RNA-positiva och HCV RNA-negativa kliniska EDTA-plasmaprover. Ingen av icke-HCV-patogenerna interfererade med test-egenskaperna eller uppvisade ett falskt positivt resultat med COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative Test, v2.0.

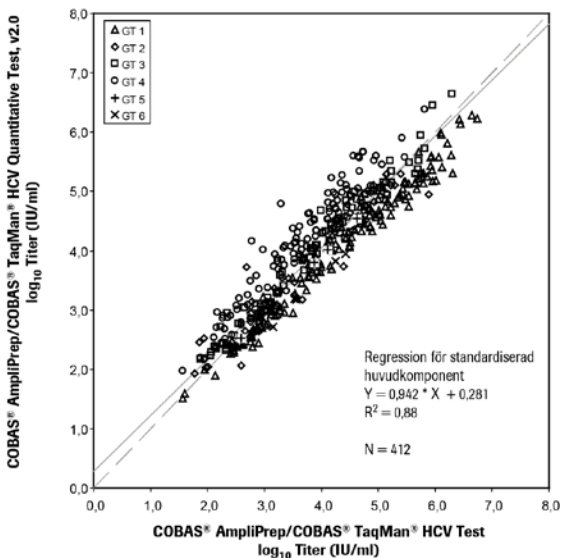
Tabell 6
Prover för bestämning av analytisk specificitet

Icke-HCV-flavivirus Västra Nilen-virus St. Louis encefalitvirus Murray Valley encefalitvirus Dengue-virus typ 1, 2, 3 och 4 Gula febern-virus Zika-virus FSME-virus (stam HYPR)	Virus Adenovirus typ 5 Cytomegalovirus Epstein-Barr-virus Hepatit B-virus Hepatit A-virus HIV-1 Humant T-cellymfotropvirus typ 1 och 2 Humant herpesvirus typ 6 Herpes simplex-virus typ 1 och 2 Influensa A Humant papillomavirus Varicella-zoster-virus
Bakterier <i>Propionibacterium acnes</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	
Svamp <i>Candida albicans</i>	

H. Egenskaper jämfört med COBAS® AmpliPrep / COBAS® TaqMan® HCV Test

Egenskaperna hos COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative Test, v2.0 och COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Test jämfördes genom analys av serum- och EDTA-plasmaprover (spädda och ospädda) från HCV-smittade patienter. Totalt 412 EDTA-plasma- och serumprover för alla genotyper som analyserades i duplikat var giltiga och låg inom kvantifieringsintervallet för båda testen. Demings regressionsanalys och Bland Altman-analys utfördes. Resultaten för Demings regressionsanalysen visas i bild 3.

Bild 3
Korrelation mellan COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative Test, v2.0 och COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Test
(GT = genotyp)

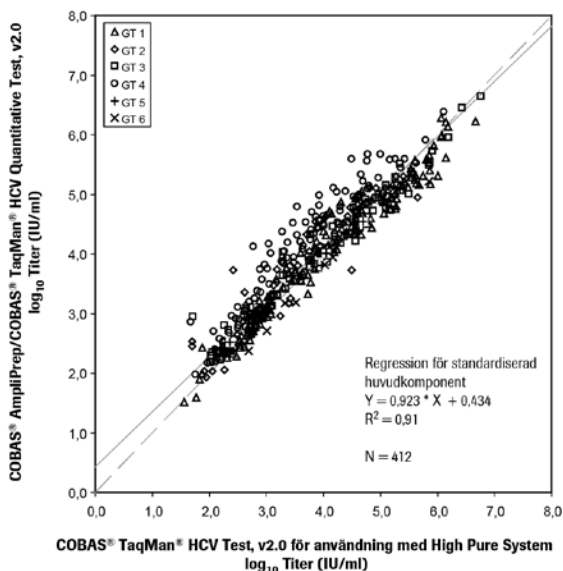


Demings regressionsanalys utfördes. R-kvadrattvärdet var 0,88 för alla prover och 0,94 om proverna för genotyp 4 uteslöts från analysen. Efter Bland-Altman-analys visade korrelationen en genomsnittlig skillnad för log₁₀-titer på 0,1 (vid analys av alla prover) respektive -0,1 (när proverna för genotyp 4 uteslöts).

I. Egenskaper jämfört med COBAS® TaqMan® HCV Test v2.0 för användning med High Pure System

Egenskaperna hos COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative Test, v2.0 och COBAS® TaqMan® HCV Test v2.0 för användning med High Pure System jämfördes genom analys av serum- och EDTA-plasmaprover från HCV-smittade patienter. Totalt 412 EDTA-plasma- och serumprover för alla genotyper som analyserades i duplikat var giltiga och låg inom kvantifieringsintervallet för båda testen. Demings regressionsanalys och Bland Altman-analys utfördes. Resultaten för Demings regressionsanalysen visas i bild 4.

Bild 4
Korrelation mellan COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative Test, v2.0 och COBAS® TaqMan® HCV Test, v2.0 för användning med High Pure System
(GT = genotyp)



Demings regressionsanalys utfördes och R-kvadratvärdet var 0,91. Efter Bland-Altman-analys visade korrelationen en genomsnittlig skillnad för log₁₀-titer på 0,1.

REFERENSER

1. Choo Q-L, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW and Houghton M. 1989. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis viral genome. *Science* **244**:359-362.
2. Armstrong GL, Wasley A, Simard EP et al. 2006. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. *Ann Intern Med* **144**:705-714.
3. Rustgi VK. 2007. The epidemiology of hepatitis C infection in the United States. *J Gastroenterol* **42**:513-521.
4. Lauer GM, Walker BD. 2001. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* **345**:41-52.
5. Caruntu FA, Benea L. 2006. Acute hepatitis C virus infection: Diagnosis pathogenesis, treatment. *JGLD* **15**:249-256.
6. Mc Hutchison JG, Gordon SC, Schiff ER et al. 1998. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* **339**:1485-1492.
7. Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V et al. 1998. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. *N Engl J Med* **339**:1493-1499.
8. Manns MP, McHutchinson JG, Gordon SC et al. 2001. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* **358**:958-965.
9. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR et al. 2002. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* **347**:975-982.
10. Hadziyannis SJ, Sette H Jr., Morgan TR et al. 2004. Peginterferon-[alpha] 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* **140**:346-355.
11. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL et al. 2009. Diagnosis management and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* **49**:1335-1374.
12. NIH Consensus and State-of-the-Science Statements. Management of Hepatitis C. 2002. **19**:1-46.
13. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. Consensus Statement. 1999. *Hepatology* **30**:956-961.
14. Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P et al. 2006. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha-2a (40 kd)/ribavirin therapy. *Hepatology* **43**:954-960.
15. Poordad F, McCone J Jr., Bacon BR et al. 2011. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* **364**:1195-1206.
16. Jacobson IM, McHutchinson JG, Dusheiko G et al. 2011. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* **364**:2405-2416.
17. Bukh J, Purcell RH and Miller RH. 1992. Sequence analysis of the 5' noncoding region of hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci USA* **89**:4942-4946.
18. Longo MC, Berninger MS and Hartley JL. 1990. Use of uracil DNA glycosylase to control carry-over contamination in polymerase chain reactions. *Gene* **93**:125-128.
19. U.S. Department of Health and Human Services. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories. 5th Edition, HHS Publication No. (CDC) 21-1112; December 2009.
20. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections: Approved Guideline - 3rd Edition. CLSI Document M29-A3. CLSI: Wayne, PA 2005.

21. International Air Transport Association. Dangerous Goods Regulations, 49th Edition. 2008.
22. Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline. CLSI Document EP6-A. CLSI: Wayne, PA 2002.
23. Saldanha, J., Heath, A., Aberham, C., Albrecht, J., Gentili, G., Gessner, M. and Pisani, G.2005. World Health Organization collaborative study to establish a replacement WHO international standard for hepatitis C virus RNA nucleic acid amplification technology assays. *Vox Sanguinis* **88**:202-204.
24. Higuchi, R., Dollinger, G., Walsh, P.S., and Griffith, R. 1992. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Bio-Technology* **10**:413-417.
25. Heid, C.A., Stevens, J., Livak, J.K., and Williams, P.M. 1996. Real time quantitative PCR. *Genome Research* **6**:986-994.

Information om revidering av dokumentet	
Doc. Rev. 3.0 (Mfg-US) 02/2019	Numret för anmält organ under CE-märkningen har uppdaterats. Kontakta Roche kundsupport vid eventuella frågor.
Doc. Rev. 4.0 (Mfg-US) 09/2019	Avsnittet FÖRVARING OCH HANTERING har uppdaterats med information om att användaren ska kontrollera produkten visuellt innan användning för att försäkra sig om att det inte finns tecken på läckage, samt att inte använda produkten om det finns tecken på läckage. Adressen till Roches webbplats, www.roche.com , har lagts till. Sidan med harmoniserade symboler har uppdaterats. Kontakta Roche kundsupport vid eventuella frågor.



Roche Molecular Systems, Inc.
1080 US Highway 202 South
Branchburg, NJ 08876 USA
www.roche.com



Distributed by

Roche Diagnostics (Schweiz) AG
Industriestrasse 7
6343 Rotkreuz, Switzerland

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany

Roche Diagnostics, SL
Avda. Generalitat, 171-173
E-08174 Sant Cugat del Vallès
Barcelona, Spain

Roche Diagnostics
201, boulevard Armand-Frappier
H7V 4A2 Laval, Québec, Canada
(For Technical Assistance call:
Pour toute assistance technique,
appeler le: 1-877-273-3433)

Roche Diagnostics
2, Avenue du Vercors
38240 Meylan, France

Distributore in Italia:
Roche Diagnostics S.p.A.
Viale G. B. Stucchi 110
20052 Monza, Milano, Italy

Distribuidor em Portugal:
Roche Sistemas de Diagnósticos Lda.
Estrada Nacional, 249-1
2720-413 Amadora, Portugal

Roche Diagnostica Brasil Ltda.
Av. Engenheiro Billings, 1729
Jaguari, Building 10
05321-010 São Paulo, SP Brazil

Varumärken och patent

Se <http://www.roche-diagnostics.us/patents>

©2019 Roche Molecular Systems, Inc.

09/2019

Doc Rev. 4.0 (Mfg-US)

07941692001-04



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Germany



Följande symboler används för närvarande vid märkning av Roche PCR diagnostiska produkter.



Stödprogramvara



Auktoriserad representant
i Europeiska gemenskapen



Streckkodsdatablad



Lotnummer



Biologisk risk



Katalognummer



Se bruksanvisningen



Utrustningen innehåller



Distribueras av



Endast för IVD-egenskapsutvärdering

Rx Only

Endast USA: Särskilda nationella
regler kan gälla för försäljning av
den här enheten.



Denna produkt uppfyller kraven enligt det Europeiska direktivet 98/79/EG
om medicintekniska produkter för *in vitro*-diagnostik.



Medicinteknisk produkt
för *in vitro*-diagnostik



Lägre gräns för tilldelat intervall



Tillverkare



Förvaras mörkt



Innehåller tillräckligt med reagens
för $<n>$ analyser



Temperaturgräns



Testdefinitionsfil



Övre gräns för tilldelat intervall



Utgångsdatum



GTIN-nummer



Tillverkningsdatum