

REF			SYSTEM
07026773190	07026773500	300	<b>cobas e 402</b> <b>cobas e 801</b>

## Español

### Información del sistema

Nombre abreviado	ACN (código de aplicación)
AHAVIGM	10162

### Uso previsto

Test inmunológico *in vitro* para la determinación cualitativa de las inmunoglobulinas M contra el virus de la hepatitis A en suero y plasma humanos. El ensayo está concebido como ayuda para detectar una infección aguda o reciente por el virus de la hepatitis A.

Este inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (electrochemiluminescence immunoassay) "ECLIA" está previsto para el uso en inmunoanalizadores **cobas e**.

### Características

El virus de la hepatitis A (HAV) es un virus ARN monocatenario carente de envoltura que pertenece a la familia de los *picornavirus*. Hasta hoy día se ha descrito un solo serotipo humano con 6 genotipos, de los cuales sólo 3 infectan al hombre (genotipos I, II y III).<sup>1</sup> Inicialmente se habían descrito 7 genotipos pero análisis posteriores descubrieron que los genotipos II y VII constituían subtipos del genotipo II.<sup>2</sup> La cápside vírica consiste en 3 proteínas estructurales principales (VP1-VP3) y una cuarta proteína putativa (VP4) que forma una estructura inmunodominante en la superficie de la partícula vírica altamente intacta a través de todos los genotipos. Esta estructura es el objetivo contra el cual se dirige la respuesta inmune tras vacunación o infección natural.<sup>1,3</sup>

El HAV es una de las causas más comunes de ictericia infecciosa y se transmite por vía fecal oral. Provoca la hepatitis aguda pero no está asociado con la hepatopatía crónica puesto que el virus no permanece en el organismo.<sup>1,3</sup> Para efectuar un diagnóstico diferencial de la hepatitis A aguda, se requiere un análisis serológico en el que se detectan los anticuerpos de clase inmunoglobulina M (IgM) contra el HAV.<sup>1,4</sup> Las IgM anti-HAV siempre pueden comprobarse al iniciarse la enfermedad para generalmente desaparecer al cabo de 3-6 meses aunque en algunos pacientes siguen detectándose durante un período de tiempo más prolongado.<sup>1,4</sup> Tras una vacunación, raramente se desarrollan IgM anti-HAV.<sup>1</sup>

### Principio del test

Principio de  $\mu$ -captura. Duración total del test: 18 minutos.

- 1.ª incubación: Pretratamiento de 6  $\mu$ L de la muestra diluida automáticamente a 1:400 (con Diluent Universal) con un reactivo de anticuerpos anti-Fdy a fin de bloquear las IgG específicas en presencia de anticuerpos monoclonales anti-HAV marcados con quelato de rutenio<sup>a)</sup>.
- 2.ª incubación: Tras la adición de anticuerpos monoclonales biotinilados contra la IgM humana, el antígeno del HAV y las micropartículas recubiertas de estreptavidina, las IgM anti-HAV presentes en la muestra forman un complejo sándwich con el antígeno HAV y el anticuerpo anti-HAV marcado con rutenio que se fija a la fase sólida por interacción entre la biotina y la estreptavidina.
- La mezcla de reacción es trasladada a la célula de medida donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con ProCell II M. Al aplicar una corriente eléctrica controlada se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador.
- El software proporciona automáticamente los resultados comparando la señal de electroquimioluminiscencia obtenida del producto de reacción de la muestra con la señal del valor de corte obtenido anteriormente por calibración.

a) Quelato Tris (2,2'-bipiridina) rutenio (II) (Ru(bpy)<sub>3</sub>)<sup>2+</sup>

### Reactivos - Soluciones de trabajo

El **cobas e** pack (M, R1, R2) está etiquetado como AHAVIGM.

- M Micropartículas recubiertas de estreptavidina, 1 frasco, 12.4 mL: micropartículas recubiertas de estreptavidina: 0.72 mg/mL, conservante.
- R1 Anticuerpo anti-HAV~Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup>, 1 frasco, 21.0 mL: Anticuerpo monoclonal anti-HAV (ratón) marcado con quelato de rutenio 0.15  $\mu$ g/mL; anticuerpo anti-Fdy humano (oveja) 0.04 mg/mL; tampón HEPES<sup>b)</sup> 50 mmol/L, pH 7.2; conservante.
- R2 Anticuerpo anti-IgM humana-biotina; Ag del HAV, 1 frasco, 21.0 mL: Anticuerpo monoclonal biotinilado anti-IgM humana (ratón) 0.4  $\mu$ g/mL; antígeno del HAV (cultivo celular), 25 U/mL (unidades de Roche); tampón HEPES 50 mmol/L, pH 7.2; conservante.

b) HEPES = ácido [4-(2-hidroxietil)-piperazina] etanosulfónico

AHAVIGM Cal1 Calibrador 1 negativo, 1 frasco de 0.67 mL: Suero humano, negativo para IgM anti-HAV; conservante.

AHAVIGM Cal2 Calibrador 2 positivo, 1 frasco de 0.67 mL: IgM anti-HAV; (humana) aproximadamente 5 U/mL (unidades de Roche) en suero humano; conservante.

### Medidas de precaución y advertencias

Para el uso diagnóstico *in vitro* por los profesionales de la salud. Observe las medidas de precaución usuales para la manipulación de reactivos de laboratorio.

Residuos infecciosos o microbiológicos:

Advertencia: manipule los residuos como material biológico potencialmente peligroso. Deseche los residuos de acuerdo con las instrucciones y procedimientos de laboratorio aceptados.

Peligros ambientales:

Aplice todas las normas locales de eliminación pertinentes para asegurar una eliminación segura.

Existe una ficha de datos de seguridad a disposición del usuario profesional que la solicite.

El presente estuche contiene componentes que han sido clasificados por la directiva CE No. 1272/2008 de la siguiente manera:



Atención

H317 Puede provocar una reacción alérgica en la piel.

### Prevención:

P261 Evitar respirar el polvo/el humo/el gas/la niebla/los vapores/el aerosol.

P272 Las prendas de trabajo contaminadas no podrán sacarse del lugar de trabajo.

P280 Llevar guantes de protección.

### Respuesta:

P333 + P313 En caso de irritación o erupción cutánea: Consultar a un médico.

P362 + P364 Quitar las prendas contaminadas y lavarlas antes de volver a usarlas.

### Eliminación:

P501 Eliminar el contenido/el recipiente en una planta de eliminación de residuos aprobada.

Las indicaciones de seguridad del producto corresponden a los criterios del sistema globalmente armonizado de clasificación y etiquetado de productos químicos (GHS por sus siglas en inglés) válidas en la UE.

Contacto telefónico internacional: +49-621-7590

Todo el material de origen humano debe considerarse como potencialmente infeccioso. Todos los hemoderivados humanos se prepararon exclusivamente con sangre de donantes analizados individualmente que no presentan anticuerpos anti-HCV, anticuerpos anti-HIV ni HBsAg. Los métodos de prueba se efectúan con ensayos que han sido aprobados por la FDA o que cumplen con las normas legales aplicables a la puesta en el mercado de dispositivos médicos de diagnóstico *in vitro* para uso humano en la Unión Europea.

Los calibradores (AHAVIGM Cal1 y AHAVIGM Cal2) han sido preparados exclusivamente con sangre de donantes analizados individualmente que no presenta anticuerpos anti-HCV, anti-HIV ni HBsAg.

El suero con anticuerpos anti-HAV IgM y el antígeno HAV (cultivo celular) han sido inactivados con  $\beta$ -propiolactona y rayos ultravioleta.

Dado que ni la inactivación ni el método de test pueden excluir con total seguridad el riesgo de infección, se recomienda tratar este tipo de material con el mismo cuidado que una muestra de paciente. En caso de exposición, proceda según las instrucciones de las autoridades sanitarias competentes.<sup>5,6</sup>

Evite la formación de espuma en reactivos y muestras de todo tipo (especímenes, calibradores y controles).

## Preparación de los reactivos

Los reactivos contenidos en el estuche (M, R1 y R2) están listos para el uso y se suministran en **cobas e** packs.

### Calibradores:

Los calibradores se suministran listos para el uso en frascos compatibles con el sistema.

Si no se requiere el volumen total para la calibración en el analizador, trasvasar alícuotas de los calibradores listos para el uso a frascos vacíos de cierre hermético (CalSet Vials). Adherir las etiquetas suministradas a estos frascos adicionales. Conservar las alícuotas que se necesiten más tarde a 2-8 °C.

Efectuar **un solo** procedimiento de calibración por alícuota.

La información necesaria para el correcto funcionamiento está disponible a través de **cobas** link.

## Conservación y estabilidad

Conservar a 2-8 °C.

No congelar.

Conservar el **cobas e** pack **en posición vertical** para garantizar la disponibilidad total de las micropartículas durante la mezcla automática antes del uso.

Estabilidad del <b>cobas e</b> pack:	
Sin abrir, a 2-8 °C	Hasta la fecha de caducidad indicada
En los analizadores	16 semanas

Estabilidad de los calibradores:	
Sin abrir, a 2-8 °C	Hasta la fecha de caducidad indicada
Una vez abierto, a 2-8 °C	16 semanas
En los analizadores a 20-25 °C	Utilizar una sola vez

Conservar los calibradores **en posición vertical** a fin de evitar que la solución se adhiera a la tapa hermética.

## Obtención y preparación de las muestras

Sólo se ha analizado y considerado apto el tipo de muestras aquí indicado.

Suero recogido en tubos estándar de muestra o en tubos que contienen gel de separación.

Plasma tratado con heparina de litio, heparina de sodio, EDTA di y tripotásico y citrato de sodio.

Criterio: identificación correcta de las muestras negativas y positivas. Las muestras con un COI (índice de cut-off)  $\geq 1.0$ : recuperación del  $\pm 20\%$ ; las muestras con un COI  $< 1.0$ : recuperación del  $\pm 0.20$ .

Estables durante 7 días a 15-25 °C, 14 días a 2-8 °C, 3 meses a -20 °C ( $\pm 5$  °C). Las muestras pueden congelarse 5 veces.

Los tipos de muestra aquí indicados fueron analizados con tubos de recogida de muestras o sistemas seleccionados, comercializados en el momento de efectuar el análisis, lo cual significa que no fueron analizados todos los tubos de todos los fabricantes. Los sistemas de recogida de muestras de diversos fabricantes pueden contener diferentes materiales que, en ciertos casos, pueden afectar los resultados de test. Al procesar las muestras en tubos primarios (sistemas de recogida de muestras), seguir las instrucciones del fabricante de tubos/sistemas de recogida de muestras.

Centrifugar las muestras que contienen precipitado y las muestras descongeladas antes de efectuar la prueba.

No emplear muestras inactivadas por calor.

No utilizar muestras ni controles estabilizados con azida.

Se debe garantizar una temperatura de 20-25 °C para la medición de muestras y calibradores.

Para evitar posibles efectos de evaporación, determinar las muestras y los calibradores que se sitúan en los analizadores dentro de un lapso de 2 horas.

El buen funcionamiento del ensayo Elecsys Anti-HAV IgM ha sido establecido sin el uso de muestras de cadáveres o líquidos biológicos que no sean suero o plasma.

## Material suministrado

Consultar la sección "Reactivos - Soluciones de trabajo" en cuanto a los reactivos suministrados.

- 2 x 4 etiquetas para frascos

## Material requerido adicionalmente (no suministrado)

- [REF] 11876368122, PreciControl Anti-HAV IgM, 16 x 0.67 mL
- [REF] 11776576322, CalSet Vials, 2 x 56 frascos vacíos de cierre hermético
- [REF] 07299001190, Diluent Universal, 45.2 mL de diluyente para muestras
- Equipo usual de laboratorio
- Analizador **cobas e**
- Materiales adicionales para los analizadores **cobas e 402** y **cobas e 801**:
  - [REF] 06908799190, ProCell II M, 2 x 2 L de solución del sistema
  - [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L de solución de limpieza para la célula de medida
  - [REF] 07485409001, Reservoir Cup, 8 recipientes para ProCell II M y CleanCell M
  - [REF] 06908853190, PreClean II M, 2 x 2 L de solución de lavado
  - [REF] 05694302001, Bandeja de Assay Tip/Assay Cup, 6 x 6 bandejas, cada una con 105 cubetas y 105 puntas de pipeta (3780 determinaciones), 3 cartones de residuos sólidos
  - [REF] 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 recipientes para la solución de limpieza ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean para la unidad de detección Liquid Flow Cleaning Detection Unit
  - [REF] 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 recipiente para la solución de limpieza ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean para la unidad de prelavado Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
  - [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL de solución de limpieza para el sistema

## Realización del test

Para garantizar el funcionamiento óptimo del test, observe las instrucciones de la presente metódica referentes al analizador empleado. Consulte el manual del operador apropiado para obtener las instrucciones de ensayo específicas del analizador.

Las micropartículas se mezclan automáticamente antes del uso.

Colocar el **cobas e** pack refrigerado (a 2-8 °C) en el gestor de reactivos (reagent manager). Evitar la formación de espuma. El analizador realiza automáticamente los procesos de atemperar, abrir y tapar el **cobas e** pack.

#### Calibradores:

colocar los calibradores en la zona prevista para las muestras.

Introducir toda la información necesaria para la calibración del test.

#### Calibración

Trazabilidad: el presente método ha sido estandarizado frente a un estándar de referencia de Roche. Las unidades fueron definidas arbitrariamente.

**Intervalo de calibraciones:** efectuar la calibración una vez por lote de reactivos con los calibradores AHAVIGM Cal1, AHAVIGM Cal2 y reactivo fresco (de un kit de reactivos registrado como máximo 24 horas antes en el analizador).

El intervalo de calibración puede ampliarse si el laboratorio asegura una verificación aceptable de la calibración.

Se recomienda repetir la calibración:

- Después de 8 semanas si se trata del mismo lote de reactivos
- Después de 28 días (si se emplea el mismo **cobas e** pack en el analizador)
- En caso necesario: por ejemplo, si los valores del control de calidad están fuera del intervalo definido

#### Control de calidad

Efectuar el control de calidad con PreciControl Anti-HAV IgM.

Los controles de los diferentes intervalos de concentración deberían efectuarse junto con el test en determinaciones simples por lo menos 1 vez cada 24 horas, con cada **cobas e** pack y después de cada calibración.

Adaptar los intervalos y límites de control a los requisitos individuales del laboratorio. Los resultados obtenidos deben hallarse dentro de los límites definidos. Cada laboratorio debería establecer medidas correctivas a seguir en caso de obtener valores fuera del intervalo definido.

Si fuera necesario, repetir la medición de las muestras en cuestión.

Cumplir con las regulaciones gubernamentales y las normas locales de control de calidad pertinentes.

#### Cálculo

El analizador calcula automáticamente el punto de corte basándose en la medición de AHAVIGM Cal1 y AHAVIGM Cal2.

El resultado de una muestra se indica como reactivo o no reactivo y también en forma de índice de cut-off (señal de la muestra/cut-off).

#### Interpretación de los resultados

Resultado numérico	Mensaje	Interpretación
COI < 1.0	No reactivo	Negativo para anticuerpos IgM anti-HAV
COI ≥ 1.0	Reactivo	Positivo para anticuerpos IgM anti-HAV

#### Limitaciones del análisis - interferencias

Se analizaron los efectos de las siguientes sustancias endógenas y los siguientes compuestos farmacéuticos sobre el funcionamiento del test sin que se hayan observado interferencias.

#### Sustancias endógenas

Sustancia	Concentración analizada
Bilirrubina	≤ 855 μmol/L o ≤ 50 mg/dL
Hemoglobina	≤ 0.621 mmol/L o ≤ 1000 mg/dL
Intralipid	≤ 1000 mg/dL
Biotina	≤ 205 nmol/L o ≤ 50 ng/mL
Factores reumatoides	≤ 1200 UI/mL
IgG	≤ 7.0 g/dL
IgA	≤ 1.6 g/dL

Criterio: Muestras con un COI ≥ 1.0: recuperación de ± 20 %; muestras con un COI < 1.0: recuperación de ± 0.20.

En pacientes en tratamiento con altas dosis de biotina (> 5 mg/día), no recoger la muestra antes de transcurridas como mínimo 8 horas tras la última administración.

En el test Elecsys Anti-HAV IgM no se obtienen resultados falsos negativos por el efecto prozona (high-dose hook).

#### Compuestos farmacéuticos

Se analizaron in vitro 16 fármacos de uso extendido sin encontrar interferencias con el presente ensayo.

En casos aislados pueden presentarse interferencias por altos títulos de anticuerpos contra los componentes inmunológicos, la estreptavidina y el rutenio.

Al igual que sucede con otros ensayos de μ-captura, las IgM inespecíficas interfieren con el test. Cantidades en aumento de IgM inespecíficas pueden producir una reducción en la recuperación de muestras positivas con el test Elecsys Anti-HAV IgM.

Para el diagnóstico, los resultados del test siempre deben interpretarse teniendo en cuenta la anamnesis del paciente, la exploración clínica así como los resultados de otros exámenes.

#### Dilución

Emplear Diluent Universal para la predilución automática de muestras. Asimismo se lo emplea para la predilución manual si fuera necesaria.

#### Valores teóricos

El punto de corte ha sido seleccionado de modo que la concentración de anti-HAV IgM supere al índice de cut-off en presencia de una infección aguda por el HAV. En caso de una infección de hepatitis A pasada, la concentración de anti-HAV IgM suele ser inferior al índice de cut-off de 1.0.

Durante el curso de la mayoría de las infecciones agudas por hepatitis A, la concentración de anti-HAV IgM disminuye dentro de 3 a 4 meses tras iniciarse los primeros síntomas y a partir de entonces ya no puede detectarse. Los anticuerpos anti-HAV IgM sólo persisten en casos excepcionales en los cuales pueden detectarse después de este período de tiempo.<sup>7,8,9</sup>

#### Datos específicos de funcionamiento del test

A continuación, se indican los datos representativos del funcionamiento de los analizadores. Los resultados de cada laboratorio en particular pueden diferir de estos valores.

#### Precisión

La precisión ha sido determinada mediante reactivos Elecsys, muestras y controles según un protocolo (EP05-A3) del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 2 ciclos diarios por duplicado, cada uno durante 21 días (n = 84). Se obtuvieron los siguientes resultados:

Analizadores <b>cobas e</b> 402 y <b>cobas e</b> 801					
Muestra	Media COI	Repetibilidad		Precisión intermedia	
		DE COI	CV %	DE COI	CV %
SH <sup>c)</sup> , negativo	0.317	0.005	1.6	0.008	2.5
SH, ligeramente positivo	1.12	0.020	1.8	0.025	2.2
SH, positivo	3.28	0.073	2.2	0.091	2.8
PC <sup>d)</sup> Anti-HAV IgM 1	0.310	0.004	1.3	0.006	2.0
PC Anti-HAV IgM 2	1.92	0.054	2.8	0.101	5.3

c) SH = suero humano

d) PC = PreciControl

#### Especificidad analítica

No se han observado reacciones cruzadas con IgG anti-HAV ni con HBV, HCV, CMV, EBV, HSV, rubéola ni *Toxoplasma gondii*.

Las mediciones fueron efectuadas con cada uno de los agentes patógenos aquí enumerados con ≥ 9 muestras de suero o plasma positivas para anticuerpos contra los agentes mencionados o que contuvieran autoanticuerpos (AMA, ANA).

## Sensibilidad clínica

### Muestras individuales de pacientes en la fase aguda de la infección por hepatitis A:

Se detectaron IgM anti-HAV en 211 de 211 muestras individuales de pacientes caracterizados clínicamente de sufrir una infección aguda por el HAV con el ensayo Elecsys Anti-HAV IgM y otro test de comparación para IgM anti-HAV. El intervalo de confianza del 95 % para la sensibilidad fue del 98.3-100 %.

### Muestras de pacientes monitorizados tras una infección aguda por el HAV:

Se detectaron IgM anti-HAV en un total de 147 muestras de 45 pacientes monitorizados tras una infección aguda por el HAV empleando las pruebas Elecsys Anti-HAV IgM y otro de comparación para IgM anti-HAV.

122 muestras fueron concordantemente positivas, 14 muestras resultaron concordantemente negativas. 10 de 11 muestras discrepantes correspondieron a pacientes en convalecencia (> 4 meses tras aparecer los primeros síntomas). 9 de estas muestras fueron negativas en el test Elecsys Anti-HAV IgM pero positivas o con valores limítrofes en el test de comparación.

Una muestra levemente positiva con el test Elecsys Anti-HAV IgM proporcionó un resultado limítrofe en el test de comparación.

Una muestra positiva con el test Elecsys Anti-HAV IgM proporcionó un resultado negativo en el test de comparación. Esta muestra fue recogida en una fase muy temprana de seroconversión del HAV y fue confirmada positiva con un tercer test de comparación de IgM anti-HAV.

## Especificidad clínica

La especificidad del test fue determinada con muestras de donantes de sangre escogidos de forma aleatoria. La totalidad de las 1032 muestras obtenidas de estos donantes fue negativa con el test Elecsys Anti-HAV IgM.

280 de un total de 280 muestras de pacientes hospitalizados, embarazadas, pacientes bajo diálisis y drogadictos sin síntomas de padecer una infección por el HAV, fueron negativas tanto con el ensayo Elecsys Anti-HAV IgM como con el test de comparación.

Una muestra adicional de una embarazada fue levemente positiva en ambas pruebas. Ambos estudios tienen una especificidad del 100 %. El intervalo de confianza del 95 % es del 99.7-100 %.

## Referencias bibliográficas

- Hollinger FB, Emerson SU. Hepatitis A virus. In: Fields Virology, Knipe DM, Howley PM (eds), 2007 5th edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, USA. Chapter 27, pp911-947.
- Lu L, Ching KZ, de Paula SV, et al. Characterization of the complete genomic sequence of genotype II hepatitis A virus (CF53/Berne isolate). J Gen Virol 2004;855:2943-2952.
- Martin A, Lemon SM. Hepatitis A virus: from discovery to vaccines. Hepatology 2006 Feb;43(2 Suppl 1):S164-172.
- Wasley A, Fiore A, Bell BP. Hepatitis A in the era of vaccination. Epidemiol Rev 2006;28:101-111.
- Occupational Safety and Health Standards: Bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030). Fed. Register.
- Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.
- Stapleton JT. Host Immune Response to Hepatitis A Virus. JID 1995;171(Suppl 1):9-14.
- Gust I. Diagnosis. In: Viral Hepatitis. Eds Zuckerman AJ, Thomas HC, Churchill Livingstone, 1995;55-59.
- Bower WA, Nainan OV, Han X, et al. Duration of Viremia in Hepatitis A Virus Infection. JID 2000;182:12-17.

Para más información acerca de los componentes, consultar el manual del operador del analizador, las hojas de aplicación, la información de producto y las metódicas correspondientes (disponibles en su país).

En la presente metódica se emplea como separador decimal un punto para distinguir la parte entera de la parte fraccionaria de un número decimal. No se utilizan separadores de millares.

Todo incidente grave que se haya producido en relación con el producto se comunicará al fabricante y a la autoridad competente del Estado Miembro en el que se encuentre el usuario y/o el paciente.

Para el resumen del informe de seguridad y funcionamiento, consulte: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

## Símbolos

Roche Diagnostics utiliza los siguientes símbolos y signos adicionalmente a los indicados en la norma ISO 15223-1 (para los EE.UU.: consulte [dialog.roche.com](http://dialog.roche.com) para la definición de los símbolos usados):

CONTENT	Contenido del kit
SYSTEM	Analizadores/instrumentos adecuados para los reactivos
REAGENT	Reactivo
CALIBRATOR	Calibrador
→	Volumen tras reconstitución o mezcla
GTIN	Número Global de Artículo Comercial

La barra del margen indica suplementos, eliminaciones o cambios.

© 2021, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim  
[www.roche.com](http://www.roche.com)

+800 5505 6606

