

## Tina-quant Lipoprotein (a) Gen.2

REF	CONTENT	Analizzatori su cui il <b>cobas c</b> pack può essere impiegato	
05852633 190	Tina-quant Lipoprotein (a) Gen.2 (200 test)	N. d'ident. 03 7504 5	<b>cobas c</b> 701/702
Materiali necessari (ma non forniti):			
05852641 190	Preciset Lp(a) Gen.2 (→ 5 x 1 mL)	Codici 962-966	
05852650 190	PreciControl Lp(a) Gen.2 (Liv. basso → 2 x 1 mL)	Codice 137	
	PreciControl Lp(a) Gen.2 (Liv. alto → 2 x 1 mL)	Codice 138	
05172152 190	Diluent NaCl 9 % (119 mL)	N. d'ident. 08 6869 3	

## Italiano

## Informazioni relative al sistema

LPA2: ACN 8723.

## Finalità d'uso

Test *in vitro* per la determinazione quantitativa della lipoproteina (a) nel siero e nel plasma umani, impiegando sistemi Roche/Hitachi **cobas c**.

## Sommaro

La lipoproteina (a) è composta da una particella analoga alle LDL, alla quale si lega, mediante un ponte disolfuro, l'apolipoproteina (a) specifica per la lipoproteina (a). L'apolipoproteina (a) è altamente omologa al plasminogeno. La lipoproteina (a) è una lipoproteina ricca di colesterolo, sintetizzata nel fegato indipendentemente dai trigliceridi e non soggetta all'influenza dell'età o della dieta.<sup>1</sup>

Vari studi non correlati fra loro hanno mostrato che la Lp(a) costituisce un fattore di rischio prospettico indipendente per una cardiopatia coronarica. Il consenso risulta comunque limitato in quanto è difficile confrontare i valori di Lp(a) ottenuti in studi clinici diversi ed i test impiegati hanno mostrato forti variazioni e differenti livelli di standardizzazione.<sup>2,3</sup>

Il problema principale relativo al rilevamento accurato della Lp(a) è il polimorfismo dimensionale dell'apolipoproteina a (apo (a)). I livelli di Lp(a) variano drasticamente tra i soggetti e tra i gruppi etnici poiché il livello è determinato prevalentemente dal gene apo (a) situato sul cromosoma 6.<sup>4,5</sup>

A causa del numero altamente variabile dei domini KRINGLE 4 tipo 2, la dimensione di apo (a) è compresa tra 187 e >662 kDa. Test che utilizzano anticorpi diretti contro la parte variabile della molecola Lp(a), porterebbero ad una sottostima di Lp(a) in pazienti dove la molecola apo (a) ha dimensioni più piccole rispetto a quelle presenti nel calibratore e ad una sovrastima nei campioni dove apo (a) è presente con dimensioni maggiori rispetto al calibratore. Data l'eterogeneità dimensionale non ha senso misurare la massa di Lp(a). Per questo motivo, i valori devono essere espressi in nanomoli per litro della proteina Lp(a).

Solo la standardizzazione di questi test contro un metodo indipendente dalla dimensione di apo (a) porterà a risultati corretti. Tali metodi impiegano anticorpi che riconoscono 1 copia singola di apo (a) per particella. Se si usa il Reagente internazionale di riferimento dell'OMS/IFCC (SRM2B), è possibile raggiungere questo obiettivo.<sup>6</sup> Il valore di questo materiale è stato assegnato impiegando due diversi test ELISA basati su anticorpi monoclonali specifici per due diversi epitopi unici presenti in apo (a).<sup>7,8</sup> Alte concentrazioni sieriche di lipoproteina (a) sono associate alla manifestazione prematura di aterosclerosi e di ictus. Quando le concentrazioni di lipoproteina (a) superano i 75 nmol/L, il rischio coronarico risulta circa raddoppiato. In combinazione con elevate concentrazioni di colesterolo LDL, tale rischio aumenta di circa 6 volte. Un elevato livello di lipoproteina (a) è considerato il parametro più sensibile per lo sviluppo della patologia cardiaca coronarica, indipendentemente da altre lipoproteine plasmatiche. Per la valutazione del rischio totale di arteriosclerosi, è necessario determinare le lipoproteine (a) congiuntamente con il colesterolo totale, con il colesterolo HDL e con il colesterolo LDL nonché con i trigliceridi.

Secondo la *European Atherosclerosis Society* la misurazione della Lp(a) va raccomandata in casi selezionati ad alto rischio ed in soggetti con una storia familiare di malattie cardiovascolari precoci.<sup>9</sup>

## Principio del test

Test immunoturbidimetrico potenziato a particelle.<sup>10</sup> La lipoproteina (a) umana agglutina particelle di lattice rivestite di anticorpi anti-Lp(a). Il precipitato viene determinato turbidimetricamente a 800/660 nm.

## Reattivi – soluzioni pronte all'uso

**R1** Tampone glicina: 170 mmol/L, pH 7.0; stabilizzatori; sieroalbumina bovina; siero di coniglio: 0.1 %, conservante

**R3** Particelle di lattice, rivestite di anticorpi (coniglio) policlonali anti-lipoproteina (a) umana; tampone glicina: 170 mmol/L, pH 7.3, sieroalbumina bovina; conservante

R1 si trova nella posizione B e R3 nella posizione C.

## Precauzioni e avvertenze

Per uso diagnostico *in vitro* per i professionisti del settore sanitario. Osservare le precauzioni normalmente adottate durante la manipolazione dei reagenti di laboratorio.

## Rifiuti infettivi e microbici

Avvertenza: trattare i rifiuti come materiale a potenziale rischio biologico. Smaltire i rifiuti a seconda delle istruzioni e procedure di laboratorio riconosciute.

## Rischi ambientali

Per garantire uno smaltimento sicuro, applicare tutte le normative locali rilevanti in materia di rifiuti.

Scheda dati di sicurezza disponibile su richiesta per gli utilizzatori professionali.

## Utilizzo dei reattivi

Pronti all'uso.

Prima dell'uso, capovolgere accuratamente il contenitore dei reattivi diverse volte per assicurare che vengano miscelati i componenti dei reattivi.

## Conservazione e stabilità

## LPA2

Stabilità a 2-8 °C:

Vedere la data di scadenza indicata sull'etichetta del contenitore portareagenti **cobas c** pack.

In uso e refrigerato a bordo dell'analizzatore:

6 settimane

A bordo del Reagent Manager:

24 ore

## Diluent NaCl 9 %

Stabilità a 2-8 °C:

Vedere la data di scadenza indicata sull'etichetta del contenitore portareagenti **cobas c** pack.

In uso e refrigerato a bordo dell'analizzatore: 4 settimane

A bordo del Reagent Manager:

24 ore

## Prelievo e preparazione dei campioni

Per il prelievo e la preparazione dei campioni impiegare solo provette o contenitori di raccolta adatti.

Solo i tipi di campione elencati di seguito sono stati testati e risultano accettabili.

Siero.

Plasma: plasma con litio eparina o K<sub>2</sub>-EDTA e K<sub>3</sub>-EDTA.

I tipi di campione elencati sono stati testati impiegando una selezione di provette per il prelievo di campioni disponibili in commercio al momento dell'analisi; non sono, quindi, state testate tutte le provette disponibili di tutte

le case produttrici. Alcuni sistemi per il prelievo di campioni di vari produttori possono contenere diversi materiali e in alcuni casi possono interferire sui risultati del test. Quando si trattano i campioni in provette primarie (sistemi per il prelievo di campioni), seguire le istruzioni del produttore delle provette.

Per l'uso di provette con K<sub>3</sub>-EDTA è particolarmente importante far sì che le provette siano adeguatamente riempite.

I campioni contenenti precipitati devono essere centrifugati prima dell'esecuzione del test.

Per informazioni dettagliate relative alle possibili interferenze dai campioni, consultare la sezione "Limiti del metodo – interferenze".

#### Stabilità

Se i campioni non vengono analizzati entro 8 ore dal prelievo, conservarli a 2-8 °C.<sup>11</sup>

Se i campioni non vengono analizzati entro 48 ore dal prelievo,<sup>11</sup> conservarli congelati ad una temperatura di -70 °C o inferiore.<sup>12,13</sup> Scongellare i campioni congelati solo 1 volta. Il ripetuto congelamento e scongelamento dei campioni può causare un deterioramento dell'analisi.

#### Materiali a disposizione

Per i reattivi, vedere la sezione "Reattivi – soluzioni pronte all'uso".

#### Materiali necessari (ma non forniti)

- Vedere la sezione "Informazioni per ordini".
- Normale attrezzatura da laboratorio

#### Esecuzione

Per una performance ottimale del test, attenersi alle indicazioni riportate nel presente documento per l'analizzatore in questione. Per le istruzioni specifiche dell'analizzatore relative all'esecuzione del test, consultare il manuale d'uso dello strumento.

Roche non risponde delle performance delle applicazioni che non sono state validate dalla stessa Roche – tali performance devono quindi essere definite dall'utilizzatore.

#### Applicazione per il siero ed il plasma

##### Definizione del test per gli analizzatori cobas c 701/702

Tipo di misura	2 Punti finale		
Tempo di reazione / punti di misura	10 / 22-33		
Lunghezze d'onda (sec./princ.)	800/660 nm		
Andamento della reazione	Crescente		
Unità di misura	nmol/L		
Volumi dei reagenti	Diluente (H <sub>2</sub> O)		
R1	133 µL	–	
R3	33 µL	–	
Volumi dei campioni	Campione	Diluizione del campione	
		Campione	Diluente (NaCl)
Normale	2.0 µL	0 µL	0 µL
Ridotto (Diluito)	8.0 µL	10 µL	110 µL
Concentrato	4.0 µL	0 µL	0 µL

#### Calibrazione

Calibratori	S1: H <sub>2</sub> O S2-S6: Preciset Lp(a) Gen.2
Tipo di calibrazione	Spline
Frequenza di calibr.	Calibrazione completa – a cambio di lotto del reattivo – se richiesto dai procedimenti del controllo di qualità

L'intervallo di calibrazione può essere esteso in base a valori accettabili della verifica di calibrazione da parte del laboratorio.

Tracciabilità: questo metodo è stato standardizzato contro il materiale di riferimento SRM2B dell'IFCC per nmol/L.<sup>14</sup>

#### Controllo di qualità

Per il controllo di qualità, impiegare i materiali di controllo indicati nella sezione "Informazioni per ordini".

In aggiunta, è possibile utilizzare altro materiale di controllo appropriato.

Gli intervalli ed i limiti del controllo dovranno essere conformi alle esigenze individuali di ogni laboratorio. I valori ottenuti devono rientrare nei limiti definiti. Ogni laboratorio deve definire delle misure correttive da attuare nel caso che alcuni valori siano al di fuori dei limiti definiti.

Per il controllo di qualità, attenersi alle normative vigenti e alle linee guida locali.

#### Calcolo

I sistemi **cobas c** effettuano il calcolo automatico della concentrazione dell'analisi di ciascun campione.

Fattore di conversione:<sup>15</sup>  $\text{mg/dL} = (\text{nmol/L} + 3.83) \times 0.4587$

#### Limiti del metodo – interferenze

Criterio di valutazione: recupero entro  $\pm 6$  nmol/L dei valori iniziali per campioni  $\leq 60$  nmol/L e entro  $\pm 10$  % per campioni  $> 60$  nmol/L.

Ittero:<sup>16</sup> nessuna interferenza significativa fino ad un indice I di 60 per la bilirubina coniugata e non coniugata (concentrazione di bilirubina coniugata e non coniugata: ca. 1026 µmol/L oppure 60 mg/dL).

Emolisi:<sup>16</sup> nessuna interferenza significativa fino ad un indice H di 1000 (concentrazione di emoglobina: ca. 621 µmol/L oppure 1000 mg/dL).

Lipemia (Intralipid):<sup>16</sup> nessuna interferenza significativa fino ad un indice L di 2000. Non esiste una buona correlazione tra l'indice L (corrisponde alla torbidità) e la concentrazione di trigliceridi.

Fattori reumatoidi: nessuna interferenza significativa fino ad un livello di 1200 IU/mL.

Plasminogeno: nessuna reattività crociata significativa nelle concentrazioni testate (fino a 150 mg/dL).

Apolipoproteina B: nessuna reattività crociata significativa nelle concentrazioni testate (fino a 200 mg/dL).

Farmaci: non si è osservata alcuna interferenza a concentrazioni terapeutiche impiegando le più comuni famiglie di farmaci.<sup>17,18</sup>

Effetto hook: non si riscontrano falsi risultati a concentrazioni di lipoproteina (a) fino a 450 nmol/L.

In casi molto rari, la gammopatia, particolarmente di tipo IgM (macroglubulinemia di Waldenström), può causare risultati inaffidabili.<sup>19</sup>

Ai fini diagnostici, i risultati devono sempre essere valutati congiuntamente con la storia clinica del paziente, con gli esami clinici e con altre evidenze cliniche.

#### AZIONI RICHIESTE

**Programmazione extra lavaggi:** è assolutamente necessario effettuare specifiche fasi di lavaggio se certe combinazioni di test vengono eseguite insieme sui sistemi **cobas c**. Tutte le programmazioni di extra lavaggi richieste per evitare possibili carry-over sono disponibili tramite **cobas link**; in determinati casi è comunque necessario effettuare inserimenti manuali. La versione più recente dell'elenco dei possibili carry-over si trova allegata alla metodica NaOHD - SMS - SmpCln1+2 - SCCS; per ulteriori istruzioni, consultare il manuale d'uso.

**È necessario implementare la procedura di extralavaggio (qualora richiesta) prima di riportare i risultati di questo test.**

#### Limiti ed intervalli

##### Intervallo di misura

Intervallo di misura: 7-240 nmol/L

Determinare i campioni con concentrazioni più alte mediante la funzione rerun. La diluizione dei campioni mediante la funzione rerun avviene nel rapporto 1:3. I risultati ottenuti con i campioni diluiti mediante la funzione rerun vengono automaticamente moltiplicati per il fattore 3.

##### Limiti inferiori di misura

Limite del bianco = 6 nmol/L

**Tina-quant Lipoprotein (a) Gen.2**

Limite di sensibilità = 7 nmol/L

Limite di quantificazione = 20 nmol/L

Il limite del bianco, il limite di sensibilità ed il limite di quantificazione sono stati determinati in conformità ai requisiti EP17-A2 del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute).

Il limite del bianco corrisponde al valore del 95° percentile ottenuto in n ≥ 60 misurazioni di campioni privi di analiti in varie serie indipendenti l'una dall'altra. Il limite del bianco corrisponde alla concentrazione al di sotto della quale si riscontrano campioni privi di analiti con una probabilità del 95 %.

Il limite di sensibilità viene determinato in base al limite del bianco e alla deviazione standard dei campioni con concentrazioni basse.

Il limite di sensibilità corrisponde alla concentrazione minima dell'analita che può essere rilevata (valore superiore al limite del bianco con una probabilità del 95 %).

Il limite di quantificazione rappresenta la concentrazione minima dell'analita che può essere misurata in modo riproducibile con un errore totale del 30 %. È stato determinato utilizzando campioni con basse concentrazioni di Lp(a).

**Valori di riferimento**

Una concentrazione di Lp(a) di 30 mg/dL, corrispondente al 75° percentile in una popolazione di riferimento caucasica maschile, costituisce un punto di cutoff o valore soglia molto diffuso.<sup>20,21</sup>

La *European Atherosclerosis Society* raccomanda lo screening per valori elevati di Lp(a) in soggetti a rischio intermedio o alto per malattie cardiovascolari/CHD e definisce un livello desiderabile di Lp(a) ≤ 50 mg/dL.<sup>22</sup>

L'NHLBI raccomanda comunque di non usare la massa di Lp(a) e di usare al suo posto l'unità nmol/L, che considera il numero di particelle. Inoltre, raccomanda l'uso di test indipendenti dalla dimensione di apo (a) e standardizzati secondo il materiale di riferimento SRM2B dell'IFCC.<sup>23</sup>

Secondo lo studio di Framingham, valori di dati superiori a 75 nmol/L sono considerati un valore di cutoff per la presenza di un rischio aumentato.<sup>23</sup>

Livelli elevati di Lp(a) possono essere riscontrati nella maggior parte dei gruppi razziali/etnici, con la prevalenza minore nei soggetti bianchi e asiatici. I livelli mediani di Lp(a) in soggetti neri e negli indiani asiatici provenienti da regioni meridionali sono 2-4 volte più alti rispetto ai soggetti bianchi, e fino al 68 % dei neri presentano livelli di Lp(a) > 75 nmol/L, mentre nel 25 % circa dei bianchi si riscontrano livelli superiori a questa soglia.<sup>24</sup>

Per questo test non sono quindi stati stabiliti intervalli di riferimento relativi alle popolazioni etniche diverse o agli stati patologici diversi. Dato che i livelli di Lp(a) sono fortemente influenzati da fattori ereditari e variano in base alla popolazione etnica, si consiglia che ogni laboratorio stabilisca valori di riferimento propri.

Ogni laboratorio deve controllare l'applicabilità dei valori di riferimento alla propria popolazione di pazienti e, se necessario, determinare intervalli di riferimento propri.

**Dati specifici sulla performance del test**

Qui di seguito sono riportati i dati rappresentativi delle prestazioni sugli analizzatori. I risultati dei singoli laboratori possono differire da questi.

**Precisione**

La ripetibilità è stata determinata usando campioni umani e controlli, eseguiti in base ad un protocollo interno (n = 21; 1 serie). La precisione intermedia è stata determinata usando campioni umani e controlli, eseguiti in conformità ai requisiti EP5 del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) (2 aliquote per serie, 2 serie al giorno, 21 giorni). Sono stati ottenuti i seguenti risultati:

Campione	Ripetibilità		
	Media nmol/L	DS nmol/L	CV %
Liv. di contr. L per Lp(a)	41.7	0.5	1.2
Liv. di contr. H per Lp(a)	167	1	0.7
Siero umano 4	24.6	0.4	1.7
Siero umano 5	66.4	1.6	2.4
Siero umano 7	233	1	0.6

Campione	Precisione intermedia		
	Media nmol/L	DS nmol/L	CV %
Liv. di contr. L per Lp(a)	40.7	0.7	1.7
Liv. di contr. H per Lp(a)	156	2	1.2
Siero umano 1	18.2	1.5	8.0
Siero umano 2	88.7	2.7	3.0
Siero umano 3	226	2	1.1

I risultati relativi alla precisione intermedia sono stati ottenuti sull'analizzatore **cobas c 501** come sistema master.

**Confronto tra metodi**

I valori di lipoproteina (a) ottenuti per campioni di siero e di plasma umani su un analizzatore **cobas c 701** (y) sono stati confrontati con quelli determinati con il reagente corrispondente su un analizzatore **cobas c 501** (x).

Dimensione (n) del campione = 163

Passing/Bablok<sup>25</sup>

y = 1.00x + 0.000 nmol/L

τ = 0.977

Regressione lineare

y = 0.998x - 0.098 nmol/L

r = 1.00

Le concentrazioni dei campioni erano comprese tra 7.10 e 233 nmol/L.

**Letteratura**

- Siekmeier R, Scharnagl H, Kostner GM, et al. Lipoprotein(a) - Structure, Epidemiology, Function and Diagnostics of a Cardiovascular Risk Marker. *The Open Clin Chem J* 2008;1:79-91.
- Kamstrup PR. Lipoprotein(a) and Ischemic Heart Disease- A Causal Association? A review: *Atherosclerosis* 2010 Jul;211(1):15-23.
- Genser B, Dias KC, Siekmeier R, et al. Lipoprotein(a) and Risk of Cardiovascular Disease - A Systematic Review and Meta Analysis of Prospective Studies. *Clin Lab* 2011;57(3-4):143-156.
- Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, et al. Genetically Elevated Lipoprotein(a) and Increased Risk of Myocardial Infarction. *JAMA* 2009;301(22):2331-2339.
- Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, et al. Genetic Variants Associated with Lp(a) Lipoprotein Level and Coronary Disease. *N Engl J Med* 2009 Dec;361(26):2518-2528.
- Dati F, Tate JR, Marcovina SM, et al. First WHO/IFCC International reference Reagent for Lipoprotein(a) for immunoassay - Lp(a) SRM2B. *Clin Chem Lab Med* 2004;42(6):670-676.
- Marcovina SM, Albers JJ, Gabel B, et al. Effect of the Number of Apolipoprotein (a) Kringle 4 Domains on Immunochemical Measurements of Lipoprotein(a). *Clin Chem* 1995 Feb;41(2):246-255.
- Marcovina SM, Albers JJ, Wijsman E, et al. Differences in Lp(a) Concentrations and Apo(a) Polymorphs Between Black and White Americans. *J Lipid Res* 1996 Dec;37(12):2569-2585.
- Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2011;32:1769-1818.
- Simó JM, Camps J, Gómez F, et al. Evaluation of a Fully Automated Particle-enhanced Turbidimetric Immunoassay for the Measurement of Plasma Lipoprotein(a). Population-Based Reference Values in an Area with Low Incidence of Cardiovascular Disease. *Clin Biochem* 2003 Mar;36(2):129-134.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards, Procedures for the handling and Processing of Blood Specimens, Approved Guideline, NCCLS publication H18-A, Villanova, 1990.
- Simó JM, Camps J, Vilella E, et al. Instability of Lipoprotein (a) in Plasma Stored at -70 °C: Effects of Concentration, Apolipoprotein (a) Genotype, and Donor Cardiovascular Disease. *Clin Chem* 2001 Sep;47(9):1673-1678.
- Sgoutas DS, Tuten T. Effect of Freezing and Thawing of Serum on the Immunoassay of Lipoprotein(a). *Clin Chem* 1992;38(9):1873-1877.

**Tina-quant Lipoprotein (a) Gen.2**

- 14 Marcovina SM, Albers JJ, Scanu AM, et al. Use of a reference Material Proposed by the International federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine to Evaluate Analytical methods for the Determination of Plasma Lipoprotein (a). Clin Chem 2000 Dec;46(12):1956-1967.
- 15 Anne Langsted, Pia R. Kamstrup, Borge G. Nordestgaard. High lipoprotein(a) and high risk of mortality. European Heart Journal (2019) 40:2760-2770.
- 16 Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. Clin Chem 1986;32:470-475.
- 17 Breuer J. Report on the Symposium "Drug effects in Clinical Chemistry Methods". Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996;34:385-386.
- 18 Sonntag O, Scholer A. Drug interference in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies. Ann Clin Biochem 2001;38:376-385.
- 19 Bakker AJ, Mücke M. Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention. Clin Chem Lab Med 2007;45(9):1240-1243.
- 20 Marcovina SM, Koschinsky ML. A Critical Evaluation of the Role of Lp(a) in Cardiovascular Disease: Can Lp(a) Be Useful in Risk Assessment? Semin Vasc Med 2002 Aug;2(3):335-344.
- 21 Shai I, Rimm EB, Hankinson SE, et al. Lipoprotein (a) and Coronary Heart Disease Among Women: Beyond a Cholesterol Carrier? Eur Heart J 2005;26:1633-1639.
- 22 Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al. Lipoprotein (a) as a cardiovascular risk factor: current status. Eur Heart J 2010 Dec;31(23):2844-2853.
- 23 Marcovina SM, Koschinsky ML, Albers JJ, et al. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on Lipoprotein (a) and Cardiovascular Disease: Recent Advances and Future Directions. Clin Chem 2003 Nov;49(11):1785-1796.
- 24 Tsimikas S, Clopton P, Brilakis ES, et al. Relationship of Oxidized Phospholipids on Apolipoprotein B-100 Particles to Race/Ethnicity, Apolipoprotein (a) Isoform Size, and Cardiovascular Risk Factors: Results From the Dallas Heart Study, Circulation 2009 Apr;119(13):1711-1719.
- 25 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

In questa metodica, per separare la parte intera da quella frazionaria in un numero decimale si usa sempre il punto. Il separatore delle migliaia non è utilizzato.

È necessario segnalare qualsiasi incidente grave verificatosi in relazione al dispositivo sia al fabbricante che all'autorità competente dello Stato membro in cui l'utilizzatore e/o il paziente è stabilito.

**Simboli**

Oltre a quelli indicati nello standard ISO 15223-1, Roche Diagnostics impiega i seguenti simboli (per gli USA: per la definizione dei simboli impiegati, vedere [dialog.roche.com](http://dialog.roche.com)):

	Contenuto della confezione
	Volume dopo ricostituzione o mescolamento
	Global Trade Item Number

Le aggiunte, cancellazioni o modifiche sono indicate mediante una linea verticale posizionata al margine.

© 2020, Roche Diagnostics



 Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim  
[www.roche.com](http://www.roche.com)  
 +800 5505 6606

