

cobas[®] HBV

Kvantitatívny test nukleových kyselín určený na použitie v systéme cobas[®] 4800

Určené na diagnostické použitie *in vitro*

cobas[®] HBV	120 testov	P/N: 06979564190
cobas[®] HBV/HCV/HIV-1 Control Kit	10 súprav	P/N: 06979572190
cobas[®] 4800 System Sample Preparation Kit 2	240 testov	P/N: 06979513190
	960 testov	P/N: 06979521190
cobas[®] 4800 System Wash Buffer Kit	240 testov	P/N: 05235863190
	960 testov	P/N: 05235871190
cobas[®] 4800 System Specimen Diluent 2	240 testov	P/N: 06979556190
cobas[®] 4800 System Lysis Kit 2	240 testov	P/N: 06979530190
	960 testov	P/N: 06979548190

Obsah

Zamýšľané použitie

Súhrn a vysvetlenie testu

Základné informácie	4
Odôvodnenie použitia HBV testovania	4
Vysvetlenie testu	5
Princípy procedúry	5

Materiály a reagensie

Reagensie	6
Požiadavky na úložisko reagensí a manipuláciu s nimi	12
Ďalšie vyžadované materiály	12
Vyžadované zariadenia a softvér, ktoré nie sú súčasťou dodávky	13
Podporované skúmavky na vzorky	13

Preventívne opatrenia a požiadavky na manipuláciu

Výstrahy a preventívne opatrenia	14
Vhodné laboratórne postupy	15
Manipulácia s reagensiami	15
Kontaminácia	15
Integrita	16
Likvidácia	16
Rozliate látky a čistenie	16
Odber, preprava a skladovanie vzoriek	17
Odber vzoriek	17
Preprava, skladovanie a stálosť vzoriek	17

Návod na použitie

Spustenie testu	18
Objem vzorky na spracovanie	18
Rozsah cyklu	18
Pracovný postup	19

Výsledky

Kontrola kvality a platnosť výsledkov	21
Interpretácia výsledkov kontroly	21
Interpretácia výsledkov	22
Zoznam príznakov výsledkov	23
Procedurálne obmedzenia	24

Hodnotenie neklinického výkonu

Kľúčové ukazovatele výkonu	25
Detekčný limit (LoD)	25
Medzinárodný štandard WHO	25
Lineárny rozsah	26
Presnosť – v laboratóriu	28
Overenie genotypu	30
Analytická špecifickosť	31
Analytická špecifickosť – interferujúce látky	32
Ekvivalencia matrice – EDTA plazma a sérum	33
Zlyhanie celého systému	33
Křížová kontaminácia	33

Hodnotenie klinického výkonu

Špecifickosť	34
--------------------	----

Ďalšie informácie

Kľúčové funkcie testu	35
Symboly	36
Technická podpora	37
Výrobca	37
Ochranné známky a patenty	37
Autorské práva	37
Referenčné materiály	38
Revízia dokumentu	40

Zamýšľané použitie

cobas® HBV:

cobas® HBV je *in vitro* amplifikačný test nukleových kyselín na kvantifikáciu DNA vírusu hepatitídy B (HBV) v ľudskej EDTA plazme alebo v sére od osôb infikovaných HBV pomocou automatizovaného systému **cobas® 4800** na spracovanie vzoriek, amplifikáciu a detekciu.

Tento test je určený na použitie ako pomôcka pri manažmente pacientov s chronickou infekciou HBV, ktorí podstupujú antivírusovú liečbu. Test možno použiť na meranie úrovne HBV DNA pre začiatkom liečby a v jej priebehu, ako pomocný prostriedok pri hodnotení odozvy na liečbu. Výsledky testu **cobas® HBV** sa musia interpretovať v rámci kontextu všetkých príslušných klinických testov a laboratórnych nálezov.

cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit:

Súprava kontroly **cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit** je určená na použitie ako pozitívna a negatívna kontrola pre cykly spúšťané v systéme **cobas® 4800** s použitím testov **cobas® HBV**, **cobas® HCV** a **cobas® HIV-1**.

Súhrn a vysvetlenie testu

Základné informácie

Vírus hepatitídy B (HBV) je jeden z niekoľkých vírusov, ktoré spôsobujú vírusovú hepatitídu. V celosvetovom meradle boli HBV vystavené približne 2 miliardy ľudí a z nich približne 350 miliónov je chronicky infikovanými nosičmi.¹ HBV je hlavnou príčinou ochorenia pečene v Spojených štátoch (USA), a to aj napriek znižovaniu výskytu akútnej infekcie v súvislosti s očkovaním a všeobecnými preventívnymi opatreniami pri používaní ihl.² Celková prevalencia infekcie HBV v USA sa odhaduje na 0,3 % až 0,5 %, pričom 47 % až 70 % prípadov sa prisudzuje osobám narodeným mimo USA.² Cílené skriningové programy však preukázali viac ako 15 % prevalenciu u určitých rizikových skupín prisťahovalcov.³ U pacientov s chronickou infekciou HBV hrozí vysoké riziko dlhodobých infekčných komplikácií vrátane chronickej hepatitídy, cirhózy a hepatocelulárneho karcinómu.⁴⁻⁷ Na diagnostické a/alebo prognostické zistenie prítomnosti chronickej HBV infekcie sa štandardne využívajú sérologické markery.⁸ Americké Centrá pre kontrolu a prevenciu chorôb rozšírili svoje odporúčania pre rutinný skrining vysokorizikových jedincov, ktoré teraz zahŕňajú skrining v populáciách, kde je prevalencia povrchového antigénu HBV (HBsAg) vyššia ako 2 %, vrátane ľudí z endemických oblastí sveta (ako je Ázia a Afrika), mužov, ktorí majú pohlavný styk s mužmi, a injekčných užívateľov drog.²

Najbežnejším markerom infekcie HBV je prítomnosť HBsAg.⁸ Hoci nosiči sa môžu zbaviť HBsAg a môžu sa u nich vyvinúť protilátky proti HBsAg, stále existuje riziko neskorších vážnych pečenných komplikácií.^{9,10} HBe antigén (HBeAg) sa všeobecne využíva ako sekundárny marker na zistenie aktívneho opakovania HBV spojeného s progresívnym ochorením pečene. Neschopnosť zbaviť sa HBeAg znamená zvýšené riziko terminálnej fázy ochorenia pečene.^{9,10} Variantné kmene precore mutantov HBV môžu stratiť schopnosť produkovať HBeAg, a to aj keď je prítomná aktívna infekcia, čo obmedzuje použitie tohto markera na monitorovanie progresie ochorenia.⁷

Odôvodnenie použitia HBV testovania

HBV DNA v EDTA plazme a sére možno kvantifikovať pomocou technológií amplifikácie nukleovej kyseliny, napr. PCR.¹¹⁻¹⁴ Viaceré kľúčové usmernenia odporúčajú na kvantifikáciu HBV DNA používať metodiku PCR v reálnom čase, a to najmä z dôvodu vyššej citlivosti a širšieho lineárneho rozsahu.^{15,16}

Vysvetlenie testu

cobas® HBV je kvantitatívny test nukleovej kyseliny, ktorý sa vykonáva v systéme **cobas® 4800**. Test **cobas® HBV** umožňuje detekciu a stanovenie množstva HBV DNA v EDTA plazme alebo sére u infikovaných pacientov. Na detekciu a stanovenie sa používajú próby, ktoré však nerozlišujú genotypy HBV A, B, C, D, E, F, G a H a prevládajúci precore mutant. Množstvo vírusov je kvantifikované proti kvantifikačnému štandardu fágov lambda DNA (DNA QS), ktorý sa aplikuje do každej vzorky počas jej prípravy. DNA QS slúži takisto ako interná kontrola na monitorovanie celkovej prípravy vzorky a procesu amplifikácie PCR. Okrem toho test používa tri externé kontroly: vysokú titer pozitívnu, nízku titer pozitívnu a negatívnu kontrolu. Vysoko pozitívna a nízko pozitívna externá kontrola sa vyrába riedením zo zásobného materiálu s titrom nadväzujúcim na 2. medzinárodný štandard HBV WHO. Každá šarža amplifikačnej/detekčnej súpravy je kalibrovaná podľa 2. medzinárodného štandardu HBV WHO (kód NIBSC 97/750).

Princípy procedúry

cobas® HBV je založený na plne automatizovanej príprave vzoriek (extrakcia nukleových kyselín a vyčistenie), po ktorých nasleduje amplifikácia PCR a detekcia. Systém **cobas® 4800** pozostáva z prístroja **cobas® x 480** a analyzátora **cobas® z 480**. Automatizovaný manažment údajov vykonáva softvér **cobas® 4800**, ktorý výsledky testov pre všetky testy priraduje ako cieľ nezistený, < LLoQ (dolný limit kvantifikácie), > ULoQ (horný limit kvantifikácie) alebo zistená HBV DNA, hodnota v lineárnom rozsahu $LLoQ \leq x \leq ULoQ$. Výsledky sa dajú sledovať priamo na systémovej obrazovke, môžu byť exportované alebo vytlačené vo forme správy.

Nukleové kyseliny zo vzoriek pacientov, externých kontrol a pridaných molekúl fágu lambda DNA QS sa extrahujú súčasne. Stručne povedané, vírusové nukleové kyseliny sa uvoľňujú pridaním proteínázy a lyzačného činidla do vzorky. Uvoľnená nukleová kyselina sa viaže na silikátový povrch pridaných magnetických sklenených častíc. Neviazané látky a nečistoty, ako sú denaturované proteíny, bunkový odpad a potenciálne inhibítory PCR, sa odstraňujú následnými krokmi premývania puflom, pričom purifikované nukleové kyseliny sa eluujú z magnetických sklenených častíc pomocou elučného pufru pri zvýšenej teplote.

Selektívna amplifikácia cieľových nukleových kyselín zo vzorky pacienta sa dosiahne použitím priamych a spätných primerov špecifických pre cieľový vírus, ktoré sú vybrané z vysoko zachovaných predjadrových a jadrových regiónov HBV. Selektívna amplifikácia DNA QS sa dosahuje pomocou sekvenčne špecifických priamych a reverzných primerov, ktoré sú navrhnuté, aby neboli homologické s genómom HBV. Na PCR amplifikáciu sa používa termostabilná DNA polymeráza. Hlavná zmes zahŕňa deoxyuridín trifosfát (dUTP), namiesto deoxythimidin trifosfátu (dTTP), a tento je zapracovaný do čerstvo syntetizovanej DNA (amplikón).^{14, 17, 18} Všetky kontaminujúce amplikóny z predchádzajúcich cyklov PCR sa pred prvým denaturačným krokom PCR inaktivujú ako PCR templáty pomocou enzýmu AmpErase, ktorý je prítomný v hlavnej zmesi. Enzým AmpErase katalyzuje odstraňovanie uracilu z DNA, ale nemá žiadnu aktivitu na prirodzene sa vyskytujúcej DNA, ktorá uracil neobsahuje. Amplikóny vytvorené počas následných cyklov PCR nie sú inaktivované, pretože enzým AmpErase je pri teplotách uvoľnenia a denaturácie PCR neaktívny.

Hlavná zmes testu **cobas® HBV** obsahuje detekčné próby, ktoré sú špecifické pre cieľové sekvencie HBV a nukleovú kyselinu QS. Špecifické detekčné próby pre HBV a DNA-QS sú označené jedným z dvoch rozdielnych fluorescenčných farbív, ktoré slúži ako reportér. Každá sonda má tiež druhé farbivo, ktoré slúži ako zhášač. Dva reportéry sú pozorovateľné pri určených vlnových dĺžkach, čo umožňuje súbežne detegovať a rozlíšiť cieľový amplifikovaný HBV a DNA-QS.^{12, 13} Pri absencii väzby na cieľovú sekvenciu bude fluorescenčný signál neporušenej próby potlačený zhášačom. Počas kroku amplifikácie PCR má hybridizácia prób na špecifické matrice jednovláknovej DNA za následok štiepenie próby 5' až 3' exonukleázovou aktivitou DNA polymerázy, čo má za následok oddelenie reportéra a zhášača. Tým sa vytvorí fluorescenčný signál. Pri každom cykle PCR vzniká rastúce množstvo rozštiepených prób, čím súčasne dochádza k zosilneniu kumulovaného signálu reportéra.

Keďže dva špecifické reportéry sú pozorovateľné pri určených vlnových dĺžkach, možno súčasne detegovať a rozlíšiť cieľový amplifikovaný HBV a DNA-QS.

Materiály a reagentie

Reagentie

Všetky neotvorené činidlá a kontroly sa skladujú podľa odporúčaní uvedených v tabuľke **Požiadavky na skladovanie činidiel a manipuláciu s nimi**.

Súprava	Súčasť a zložky reagentií	Množstvo v súprave	Bezpečnostný symbol a výstraha ^a
cobas® HBV 120 testov (P/N: 06979564190)	MMX R1 (Hlavná zmiešaná reagentia 1 cobas®) Octan manganatý, hydroxid draselný, <0,1 % azid sodný	10 × 1,75 ml	N/A
	HBV MMX R2 (Hlavná zmes cobas® HBV činidlo 2) Tricínový pufo, octan draselný, 18 % dimetylsulfoxid, glycerol, < 0,1 % Tween 20, EDTA, < 0,12 % dATP, dCTP, dGTP, dUTP, < 0,01 % priame a spätné primery HBV, < 0,01 % kvantifikačné štandardy priamych a spätných primerov, < 0,01 % fluorescenčne označené oligonukleotidové próby špecifické pre HBV a kvantifikačný štandard, < 0,01 % oligonukleotidový aptamér, < 0,01 % polymeráza Z05D DNA (mikrobiálna), < 0,01 % enzým AmpErase (uracil-N- glykozyláza) (mikrobiálny), < 0,1 % azid sodný	10 × 0,5 ml	N/A
	DNA QS (Štandard cobas® HBV DNA kvantifikácie) Tris pufer, < 0,05 % EDTA, < 0,001 % látka bez HBV obsahujúca väzbu priméru bez HBV a jedinečná sondovacia oblasť (neinfekčné DNA), 0,002 % Poly rA RNA (syntetická), < 0,1 % azid sodný	10 × 1,75 ml	N/A

Súprava	Súčasť a zložky reagensí	Množstvo v súprave	Bezpečnostný symbol a výstraha ^a
cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit 10 súprav (P/N: 06979572190)	HBV/HCV/HIV-1 L(+)C (cobas® HBV/HCV/HIV-1 Low Positive Control) < 0,001 % syntetické (chránené) HIV-1 RNA (skupina M) zapuzdrené v plášťovom proteíne bakteriofágu MS2, < 0,001 % syntetická (plazmidová) HBV DNA zapuzdrená v plášťovom proteíne bakteriofágu lambda, < 0,001 % syntetická (chránená) HCV RNA zapuzdrená v plášťovom proteíne bakteriofágu MS2, normálna ľudská plazma, nereaktívna na základe licencovaných testov na protilátky proti HIV-1/2, protilátka proti HCV, HBsAg, protilátka proti HBc; HIV-1 RNA, HIV-2 RNA, HCV RNA a HBV DNA nedetegovateľná metódami PCR 0,1 % konzervačná látka ProClin® 300 ^b	10 × 0,75 ml	  VÝSTRAHA H317: Môže vyvolať alergickú kožnú reakciu. P261: Zabráňte vdychovaniu prachu/dymu/plynu/hmly/pár/aerosólov. P272: Je zakázané vyniesť kontaminovaný pracovný odev z pracoviska. P280: Používajte ochranné rukavice. P333 + P313: Ak sa prejaví podráždenie pokožky alebo sa vytvoria vyrážky: vyhľadajte lekársku pomoc/starostlivosť. P362 + P364: Kontaminovaný odev vyzlečte a pred ďalším použitím vyperte. P501: Zneškodnite obsah/nádobu v zariadení schválenom na likvidáciu odpadov. 55965-84-9 Reakčná masa: 5-chlór-2-metyl-4-izotiazolín-3-ón [EC č. 247-500-7] a 2-metyl-2H-izotiazol-3-ón [EC č. 220-239-6] (3:1).
	HBV/HCV/HIV-1 H(+)C (cobas® HBV/HCV/HIV-1 High Positive Control) < 0,001 % syntetické (chránené) HIV-1 RNA (skupina M) zapuzdrené v plášťovom proteíne bakteriofágu MS2, < 0,001 % syntetická (plazmidová) HBV DNA zapuzdrená v plášťovom proteíne bakteriofágu lambda, < 0,001 % syntetická (chránená) HCV RNA zapuzdrená v plášťovom proteíne bakteriofágu MS2, normálna ľudská plazma, nereaktívna na základe licencovaných testov na protilátky proti HIV-1/2, protilátka proti HCV, HBsAg, protilátka proti HBc; HIV-1 RNA, HIV-2 RNA, HCV RNA a HBV DNA nedetegovateľná metódami PCR 0,1 % konzervačná látka ProClin® 300 ^b	10 × 0,75 ml	  VÝSTRAHA H317: Môže vyvolať alergickú kožnú reakciu. P261: Zabráňte vdychovaniu prachu/dymu/plynu/hmly/pár/aerosólov. P272: Je zakázané vyniesť kontaminovaný pracovný odev z pracoviska. P280: Používajte ochranné rukavice. P333 + P313: Ak sa prejaví podráždenie pokožky alebo sa vytvoria vyrážky: vyhľadajte lekársku pomoc/starostlivosť. P362 + P364: Kontaminovaný odev vyzlečte a pred ďalším použitím vyperte. P501: Zneškodnite obsah/nádobu v zariadení schválenom na likvidáciu odpadov. 55965-84-9 Reakčná masa: 5-chlór-2-metyl-4-izotiazolín-3-ón [EC č. 247-500-7] a 2-metyl-2H-izotiazol-3-ón [EC č. 220-239-6] (3:1).

Súprava	Súčasť a zložky reagentov	Množstvo v súprave	Bezpečnostný symbol a výstraha ^a
	(-) C (Negatívna kontrola cobas®) Normálna ľudská plazma, nereaktívna na základe licencovaných testov na protilátky proti HIV-1/2, protilátky proti HCV, HBsAg, protilátky proti HBc; HIV-1 RNA, HIV-2 RNA, HCV RNA a HBV DNA nedetegovateľná metódami PCR < 0,1 % konzervačná látka ProClin® 300^b	10 × 0,75 ml	  VÝSTRAHA H317: Môže vyvolať alergickú kožnú reakciu. P261: Zabráňte vdychovaniu prachu/dymu/plynu/hmly/pár/aerosólov. P272: Je zakázané vyniesť kontaminovaný pracovný odev z pracoviska. P280: Používajte ochranné rukavice. P333 + P313: Ak sa prejaví podráždenie pokožky alebo sa vytvoria vyrážky: vyhľadajte lekársku pomoc/starostlivosť. P362 + P364: Kontaminovaný odev vyzlečte a pred ďalším použitím vyperte. P501: Zneškodnite obsah/nádoby v zariadení schválenom na likvidáciu odpadov. 55965-84-9 Reakčná masa: 5-chlór-2-metyl-4-izotiazolín-3-ón [EC č. 247-500-7] a 2-metyl-2H-izotiazol-3-ón [EC č. 220-239-6] (3:1).

^a Označenie bezpečnosti výrobku sa riadi hlavne usmernením EÚ pre globálny harmonizovaný systém (GHS) klasifikácie a označovania chemikálií.

^b Nebezpečná látka.

Súprava	Súčasť a zložky reagensí	Množstvo v súprave	Bezpečnostný symbol a výstraha ^a
cobas® 4800 System Sample Preparation Kit 2 240 testov (P/N: 06979513190)	MGP 2 (cobas® 4800 MGP Reagent 2) Magnetické sklenené častice, Tris pufo, 0,1 % metyl-4 hydroxybenzoát, <0,1 % azid sodný	10 × 8 ml	N/A
	EB 2 (cobas® 4800 Elution Buffer 2) Tris pufo, 0,2 % metyl-4 hydroxybenzoát	10 × 17 ml	N/A
cobas® 4800 System Sample Preparation Kit 2 960 testov (P/N: 06979521190)	MGP 2 (cobas® 4800 MGP Reagent 2) Magnetické sklenené častice, Tris pufo, 0,1 % metyl-4 hydroxybenzoát, <0,1 % azid sodný	10 × 16 ml	N/A
	EB 2 (cobas® 4800 Elution Buffer 2) Tris pufo, 0,2 % metyl-4 hydroxybenzoát	10 × 17 ml	N/A
cobas® 4800 System Wash Buffer Kit 240 testov (P/N: 05235863190)	WB Dihydrát citranu sodného, 0,05 % N-metylizotiazolónová HCl	10 × 55 ml	N/A
cobas® 4800 System Wash Buffer Kit 960 testov (P/N: 05235871190)	WB Dihydrát citranu sodného, 0,05 % N-metylizotiazolónová HCl	10 × 200 ml	N/A
cobas® 4800 System Specimen Diluent 2 240 testov (P/N: 06979556190)	SD 2 Tris pufo, 0,1 % metyl-4 hydroxybenzoát, < 0,1 % azid sodný	10 × 8 ml	N/A

Súprava	Súčasti a zložky reagensí	Množstvo v súprave	Bezpečnostný symbol a výstraha ^a
cobas® 4800 System Lysis Kit 2 240 testov (P/N: 06979530190)	P 2 (cobas® 4800 Protease 2) Tris pufor, <0,05 % EDTA, chlorid vápenatý, octan vápenatý, 8 % (w/v) proteináza ^b	10 × 1,0 ml	 NEBEZPEČENSTVO H317: Môže vyvolať alergickú kožnú reakciu. H334: Pri vdýchnutí môže vyvolať alergiu alebo príznaky astmy, alebo dýchacie ťažkosti. P261: Zabráňte vdychovaniu hmly alebo pár. P280: Používajte ochranné rukavice. P284: Používajte ochranu dýchacích ciest. P304 + P340: PO VDÝCHNUTÍ: presuňte osobu na čerstvý vzduch a umožnite jej pohodlne dýchať. P333 + P313: Ak sa prejaví podráždenie pokožky alebo sa vytvoria vyrážky: vyhľadajte lekársku pomoc/starostlivosť. P342 + P311: Pri sťaženom dýchaní: volajte TOXIKOLOGICKÉ INFORMAČNÉ CENTRUM/lekára. 39450-01-6 Proteináza, <i>Tritirachium album</i> serín
	LYS 2 (cobas® 4800 Lysis Buffer 2) 43 % (w/w) guanidín tiokyanát ^b , 5 % (w/v) polidokanol ^b , 2 % (w/v) ditiotreitol ^b , dihydrát citrónanu sodného	10 × 27 ml	  NEBEZPEČENSTVO H302: Škodlivý po požití. H314: Spôsobuje vážne poleptanie kože a poškodenie očí. H411: Toxický pre vodné organizmy, s dlhodobými účinkami. EUH032: Pri kontakte s kyselinami uvoľňuje veľmi toxický plyn. EUH071: Žieravé pre dýchacie cesty. P273: Zabráňte uvoľneniu do životného prostredia. P280: Noste ochranné rukavice/ochranný odev/ochranné okuliare/ochranu tváre/prostriedky na ochranu sluchu. P303 + P361 + P353: PRI KONTAKTE S POKOŽKOU (alebo vlasmi): vyzlečte všetky kontaminované časti odevu. Pokožku opláchnite vodou. P304 + P340 + P310: PO VDÝCHNUTÍ: presuňte osobu na čerstvý vzduch a umožnite jej pohodlne dýchať. Okamžite volajte TOXIKOLOGICKÉ INFORMAČNÉ CENTRUM/lekára. P305 + P351 + P338 + P310: PO ZASIAHNUTÍ OČÍ: opatrne niekoľko minút oplachujte vodou. Ak používate kontaktné šošovky a ak je to možné, odstráňte ich. Pokračujte vo vyplachovaní. Okamžite volajte TOXIKOLOGICKÉ INFORMAČNÉ CENTRUM/lekára. P391: Zozbierajte uniknutý produkt. 593-84-0 Guanidínium tiokyanát 9002-92-0 Polidokanol 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-dimercaptobutane-2,3-diol

Súprava	Súčasti a zložky reagensí	Množstvo v súprave	Bezpečnostný symbol a výstraha ^a
cobas® 4800 System Lysis Kit 2 960 testov (P/N: 06979548190)	P 2 (cobas® 4800 Protease 2) Tris pufo, <0,05 % EDTA, chlorid vápenatý, octan vápenatý, 8 % (w/v) proteináza ^b	10 × 1,0 ml	 NEBEZPEČENSTVO H317: Môže vyvolať alergickú kožnú reakciu. H334: Pri vdýchnutí môže vyvolať alergiu alebo príznaky astmy, alebo dýchacie ťažkosti. P261: Zabráňte vdychovaniu hmyľ alebo pár. P280: Používajte ochranné rukavice. P284: Používajte ochranu dýchacích ciest. P304 + P340: PO VDÝCHNUTÍ: presuňte osobu na čerstvý vzduch a umožnite jej pohodľne dýchať. P333 + P313: Ak sa prejaví podráždenie pokožky alebo sa vytvoria vyrážky: vyhľadajte lekársku pomoc/starostlivosť. P342 + P311: Pri sťažnom dýchaní: volajte TOXIKOLOGICKÉ INFORMAČNÉ CENTRUM/lekára. 39450-01-6 Proteináza, <i>Tritirachium album</i> serín
	LYS 2 (cobas® 4800 Lysis Buffer 2) 43 % (w/w) guanidín tiokyanát ^b , 5 % (w/v) polidokanol ^b , 2 % (w/v) ditiotreitol ^b , dihydrát citrónanu sodného	10 × 84 ml	 NEBEZPEČENSTVO H302: Škodlivý po požití. H314: Spôsobuje vážne poleptanie kože a poškodenie očí. H411: Toxický pre vodné organizmy, s dlhodobými účinkami. EUH032: Pri kontakte s kyselinami uvoľňuje veľmi toxický plyn. EUH071: Žieravé pre dýchacie cesty. P273: Zabráňte uvoľneniu do životného prostredia. P280: Noste ochranné rukavice/ochranný odev/ochranné okuliare/ochranu tváre/prostriedky na ochranu sluchu. P303 + P361 + P353: PRI KONTAKTE S POKOŽKOU (alebo vlasmi): vyzlečte všetky kontaminované časti odevu. Pokožku opláchnite vodou. P304 + P340 + P310: PO VDÝCHNUTÍ: presuňte osobu na čerstvý vzduch a umožnite jej pohodľne dýchať. Okamžite volajte TOXIKOLOGICKÉ INFORMAČNÉ CENTRUM/lekára. P305 + P351 + P338 + P310: PO ZASIAHNUTÍ OČÍ: opatrne niekoľko minút oplachujte vodou. Ak používate kontaktné šošovky a ak je to možné, odstráňte ich. Pokračujte vo vyplachovaní. Okamžite volajte TOXIKOLOGICKÉ INFORMAČNÉ CENTRUM/lekára. P391: Zozbierajte uniknutý produkt. 593-84-0 Guanidínium tiokyanát 9002-92-0 Polidokanol 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-dimercaptobutane-2,3-diol

^a Označenie bezpečnosti výrobku sa riadi hlavne usmernením EÚ pre globálny harmonizovaný systém (GHS) klasifikácie a označovania chemikálií.

^b Nebezpečná látka.

Požiadavky na úložisko reagensí a manipuláciu s nimi

Reagencia	Teplota skladovania	Doba skladovania
cobas® HBV	2 – 8 °C	Stabilná až do vyznačeného dátumu expirácie
cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit	2 – 8 °C	Stabilná až do vyznačeného dátumu expirácie
cobas® 4800 System Sample Preparation Kit 2	2 – 8 °C	Stabilná až do vyznačeného dátumu expirácie
cobas® 4800 System Wash Buffer Kit	15 – 25 °C	Stabilná až do vyznačeného dátumu expirácie
cobas® 4800 System Specimen Diluent 2	2 – 8 °C	Stabilná až do vyznačeného dátumu expirácie
cobas® 4800 System Lysis Kit 2	2 – 8 °C	Stabilná až do vyznačeného dátumu expirácie

Činidlá nezmrazujte.

Ďalšie vyžadované materiály

Materiály	P/N
Platnička systému cobas® 4800 System Extraction (hlboké jamky), 2,0 ml	06884008001
Platnička systému cobas® 4800 System AD (mikro jamky), 0,3 ml	05232724001
Aplikátor na tesniacu fóliu	04900383001
Špičky CORE, 1 000 µl, stojan na 96 ks	04639642001
Nádoba na reagenciu, 200 ml	05232759001
Nádoba na reagenciu, 50 ml	05232732001
Nosič s 24 polohami	04639502001
Nosič s 32 polohami	04639529001
Vrece na pevný odpad	05530873001 (malé) alebo 04691989001 (veľké)
Plastový žliabok Hamilton STAR	04639669001
Laboratórne rukavice (bez púdru)	Môžete použiť akékoľvek jednorazové rukavice bez púdru.
Vírivý mixér (jedna skúmavka)	Môžete použiť akýkoľvek vortex.
Odstredivka vybavená otočným sektorovým rotorom minimálne s RCF 1500	Môžete použiť akúkoľvek vhodnú odstredivku.

Ďalšie informácie o osobitne predávaných materiáloch získate od miestneho zástupcu spoločnosti Roche.

Vyžadované zariadenia a softvér, ktoré nie sú súčasťou dodávky

Vyžadované zariadenia a softvér (nie sú súčasťou dodávky)
Systém cobas® 4800 Prístroj cobas® x 480 Analyzátor cobas® z 480 Riadiaca jednotka
Aplikačný (základný) softvér systému cobas® 4800, verzia 2.2.0 alebo novšia
Systém cobas® 4800 cobas® HBV AP v1.2.0 alebo novší

Poznámka: Ak potrebujete podrobný objednávací zoznam stojanov na vzorky, stojanov s reagentami a nosičov platničiek, ktoré je možné použiť v týchto prístrojoch, obráťte sa na miestneho zástupcu spoločnosti Roche.

Podporované skúmavky na vzorky

Počas testu možno použiť bežne používané primárne a sekundárne skúmavky.

Podporované sú nasledujúce skúmavky na vzorky:

Primárne skúmavky

Menovitý priemer (mm)	Vstupný objem vzorky – spracovaná (odstredená) plná krv		Aditívum v skúmavke	
	400 µl objem na spracovanie	200 µl objem na spracovanie	EDTA plazma	Sérum
11 – 14	1 800 µl alebo viac	1000 µl alebo viac	S gélom alebo bez gélu	S gélom
14,5 – 16	Viac než 4 000 µl	Viac než 4 000 µl	S gélom alebo bez gélu	S gélom

Ak potrebujete informácie o príkazoch týkajúce sa špecifických skúmaviek na vzorky a minimálnych vstupných objemov vzoriek pre špecifické primárne skúmavky, obráťte sa na miestneho zástupcu spoločnosti Roche.

Sekundárne skúmavky

Menovitý priemer (mm)	Vstupný objem vzorky	
	400 µl objem na spracovanie	200 µl objem na spracovanie
11 – 16	1 000 µl alebo viac (špecifické sekundárne skúmavky majú minimálny vstupný objem menší než 1 000 µl)	750 µl alebo viac (špecifické sekundárne skúmavky majú minimálny vstupný objem menší než 750 µl)

Ak potrebujete informácie o príkazoch týkajúce sa špecifických skúmaviek na vzorky a minimálnych vstupných objemov vzoriek pre špecifické sekundárne skúmavky, obráťte sa na miestneho zástupcu spoločnosti Roche.

Preventívne opatrenia a požiadavky na manipuláciu

Výstrahy a preventívne opatrenia

Ako pri každej testovacej procedúre, aj v tomto prípade platí, že základom správneho vykonania tejto analýzy je dodržanie osvedčených laboratórnych postupov. Vzhľadom na vysokú analytickú citlivosť tohto testu je potrebné v maximálnej miere dbať na to, aby nedošlo ku kontaminácii reagentov, vzoriek a amplifikačných zmesí.

- Iba na diagnostické použitie *in vitro*.
- Test **cobas®** HBV je určený len na kvantifikáciu vírusovej záťaže HBV a nie je určený na úvodné stanovenie klinickej diagnózy infekcie HBV.
- Test **cobas®** HBV nie je určený na použitie ako skriningový test na prítomnosť HBV v krvi alebo krvných produktoch ani ako diagnostický test na potvrdenie prítomnosti infekcie HBV.
- So všetkými vzorkami pacientov sa musí zaobchádzať ako s infekčnými s použitím správnych laboratórnych postupov uvedených v dokumente *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories* (Biologická bezpečnosť v mikrobiologických a biomedicínskych laboratóriách) a v dokumente CLSI M29-A4.^{19, 20} Tento postup smie vykonávať len personál, ktorý má odbornosť v zaobchádzaní s infekčným materiálom a použitím testu **cobas®** HBV a systému **cobas®** 4800.
- Všetky produkty z ľudského tela musia byť považované za potenciálne infekčné a malo by sa s nimi nárábať v súlade s bežnými bezpečnostnými pokynmi.
- Kontrolná súprava **cobas®** HBV/HCV/HIV-1 Control Kit obsahuje plazmu odvodenú z ľudskej krvi. Zdrojový materiál bol testovaný licencovaným testom na prítomnosť protilátok a zistilo sa, že je nereaktívny na prítomnosť protilátok proti HCV, protilátok proti HIV-1/2, HBsAg a protilátok proti HBc. Testovanie metódami PCR nepreukázalo žiadne detegovateľné HIV-1 RNA, HIV-2 RNA, HCV RNA a HBV DNA. Žiadna známa testovacia metóda nemôže plne zaručiť, že nedôjde k prenosu infekčných činiteľov produktmi odvodenými z ľudskej krvi.
- Zabráňte expozícii MGP voči zdrojom magnetických polí.
- **Nezamrazujte plnú krv alebo akékoľvek vzorky uložené v primárnych skúmavkách.**
- Ak chcete zabezpečiť optimálne vykonanie testu, používajte len dodaný alebo špecifikovaný vyžadovaný spotrebný materiál.
- Karty bezpečnostných údajov (SDS) sú k dispozícii na požiadanie od miestneho zástupcu spoločnosti Roche.
- Dôsledne dodržiavajte poskytnuté postupy a usmernenia, aby ste zabezpečili správne vykonanie testu. Akákoľvek odchýlka od postupov a usmernení môže mať vplyv na optimálny priebeh testu.
- Ak sa pri manipulácii so vzorkami a ich spracovaní primerane nekontroluje prenos vzoriek, môže dôjsť k chybným pozitívnym výsledkom.
- Ďalšie výstrahy, preventívne opatrenia a postupy na obmedzenie rizika kontaminácie prístroja **cobas®** x 480 alebo analyzátoru **cobas®** z 480 nájdete v pomoci pre používateľov k systému **cobas®** 4800. Ak máte podozrenie na kontamináciu, vykonajte čistenie a týždennú údržbu uvádzanú v príslušnej pomoci pre používateľov k systému **cobas®** 4800.
- Informujte miestny kompetentný orgán a výrobcu o všetkých závažných udalostiach, ktoré sa môžu vyskytnúť pri používaní tohto testu.

Poznámka: Špecifické pokyny nájdete v časti „Odber, preprava a skladovanie vzoriek“.

Vhodné laboratórne postupy

- Pipetu nenapĺňajte pomocou úst.
- V pracovných oblastiach laboratória nejedzte, nepite ani nefajčite.
- Po ukončení práce so vzorkou a reagensiami súpravy a po sňatí laboratórných rukavíc si dôkladne umyte ruky.
- Pri práci s každou reagensiou používajte vhodné prostriedky na ochranu očí, laboratórne plášte a laboratórne rukavice. Zabráňte kontaktu týchto materiálov s kožou, očami a sliznicami. Ak dôjde ku kontaktu, zasiahnuté miesto ihneď umyte veľkým množstvom vody. V prípade neošetrenia môžu vzniknúť popáleniny. Ak dôjde k rozliatiu týchto reagensií, pred ich utretím do sucha ich zriedte vodou.
- Všetky pracovné povrchy v laboratóriu dôkladne vyčistite a vydezinfikujte pomocou čerstvo pripraveného 0,5 % roztoku chlórnanu sodného v deionizovanej alebo destilovanej vode (bežné domáce bielidlo zriedené v pomere 1 : 10). Následne pracovné povrchy utrite utierkou namočenou do 70 % etanolu.
- V laboratóriu udržiavajte konzistentnú teplotu, ktorá vyhovuje environmentálnym špecifikáciám systému (prečítajte si pomoc pre používateľov k systému **cobas® 4800**).

Manipulácia s reagensiami

- So všetkými reagensiami, kontrolami a vzorkami zaobchádzajte v súlade s osvedčenými laboratórnymi postupmi tak, aby sa predišlo prenosu vzoriek alebo kontrol.
- Každú fľaštičku a liekovku s reagensiou pred použitím vizuálne skontrolujte, či nedochádza k úniku. Ak reagent uniká, tento materiál na testovanie nepoužívajte.
- Pufor **cobas® 4800 Lysis Buffer 2** obsahuje guanidíntiokyanát, čo je potenciálne nebezpečná chemikália. Dbajte na to, aby nedošlo ku kontaktu reagensií s pokožkou, očami alebo sliznicami. Ak dôjde ku kontaktu, zasiahnuté miesto okamžite opláchnite veľkým množstvom vody. V opačnom prípade hrozí riziko popálenín.
- **cobas® HBV**, **cobas® 4800 Sample Preparation Kit 2** a **cobas® 4800 System Specimen Diluent 2** obsahujú azid sodný, ktorý slúži ako konzervačná látka. Dbajte na to, aby nedošlo ku kontaktu reagensií s pokožkou, očami alebo sliznicami. Ak dôjde ku kontaktu, zasiahnuté miesto okamžite opláchnite veľkým množstvom vody. V opačnom prípade hrozí riziko popálenín. Ak dôjde k rozliatiu týchto reagensií, pred ich vysušením rozliate reagentie zriedte vodou.
- Dbajte na to, aby nedošlo ku kontaktu pufra **cobas® 4800 Lysis Buffer 2**, ktorý obsahuje guanidíntiokyanát, s roztokom chlórnanu sodného (bieliacim). V opačnom prípade môže dôjsť k tvorbe vysokotoxického plynu.

Kontaminácia

- Je nevyhnutné nosiť laboratórne rukavice a medzi manipuláciami s jednotlivými vzorkami a reagensiami **cobas® HBV** je potrebné rukavice meniť, aby nedošlo ku kontaminácii. Pri manipulácii so vzorkami a kontrolami dbajte na to, aby nedošlo ku kontaminácii rukavíc. Pri manipulácii so vzorkami a reagensiami súpravy používajte laboratórne rukavice, laboratórne plášte a ochranné prostriedky na oči.
- Dbajte na to, aby nedošlo k mikrobiálnej a ribonukleázovej kontaminácii reagensií.
- Ak počas manipulácie so vzorkami nezabráňte vzájomnej kontaminácii vzoriek, hrozí riziko nesprávnych pozitívnych výsledkov.

Integrita

- Nepoužívajte súpravy po uplynutí dátumu expirácie.
- Reagencie nemiešajte.
- Jednorazové položky nepoužívajte po uplynutí dátumu expirácie.
- Všetky jednorazové položky sú určené na jedno použitie. Nepoužívajte ich opakovanie.
- Všetko zariadenie sa musí riadne udržiavať podľa pokynov príslušných výrobcov.

Likvidácia

- **cobas® HBV**, **cobas® 4800 System Sample Preparation Kit 2** a **cobas® 4800 System Specimen Diluent 2** obsahujú azid sodný (pozri „**Výstrahy a preventívne opatrenia**“). Azid sodný môže reagovať s olovenými a medenými rozvodmi a môže dochádzať k tvorbe vysoko výbušných kovových azidov. Ak vylievate roztoky obsahujúce azid sodný do laboratórnych drezov, vypláchnite odpadové potrubia veľkým množstvom vody, aby ste predišli usadzovaniu azidov.
- Pri likvidácii nepoužitých reagencií a odpadu postupujte v súlade s platnými štátnymi a miestnymi predpismi.

Poznámka: Informácie o likvidácii tekutého odpadu nájdete v pomoci pre používateľov k systému **cobas® 4800**.

Rozliate látky a čistenie

- Pufo**r cobas® 4800** Lysis Buffer 2 obsahuje guanidíntiocyánát. Ak dôjde k rozliatiu tekutiny, ktorá obsahuje guanidín-tiocyánát, vyčistite zasiahnuté miesto vhodným laboratórnym čistiacim prostriedkom a vodou. Ak rozliata kvapalina obsahuje potenciálne infekčné látky, zasiahnuté miesto NAJSKÔR vyčistite laboratórnym čistiacim prostriedkom a vodou a potom 0,5 % roztokom chlórnanu sodného.
- Ak dôjde k rozliatiu/rozsypaniu materiálu na prístroj **cobas® x 480**, pri čistení postupujte podľa pokynov v pomoci pre používateľov k systému **cobas® 4800**.
- Nepoužívajte roztok chlórnanu sodného (bielidla) na čistenie prístroja **cobas® x 480** ani analyzátora **cobas® z 480**. Prístroj **cobas® x 480** alebo analyzátor **cobas® z 480** čistite podľa postupov uvedených v pomoci pre používateľov k systému **cobas® 4800**.

Odber, preprava a skladovanie vzoriek

Poznámka: So všetkými vzorkami zaobchádzajte tak, ako keby boli schopné prenosu infekčných činiteľov.

Všetky vzorky skladujte pri určených teplotách.

Zvýšenie teploty má vplyv na stabilitu vzoriek.

Ak používate zmrazené vzorky v sekundárnych skúmavkách, nechajte vzorky temperovať pri izbovej teplote (15 až 30 °C), až kým sa úplne nerozpustia, potom ich zľahka premiešajte (napr. vortexovaním po dobu 3 – 5 sekúnd) a odstredíte, aby sa celý objem vzorky zhromaždil na dne skúmavky.

Odber vzoriek

Plná krv sa musí odoberať do skúmaviek na oddelenie séra SST™, skúmaviek BD Vacutainer® PPT™ na prípravu plazmy pre molekulárne diagnostické testovacie metódy alebo do sterilných skúmaviek za použitia EDTA ako antikoagulantu.

Poznámka: Pri príprave séra/plazmy musí používateľ dodržiavať pokyny uvádzané výrobcom skúmavky.

Preprava, skladovanie a stálosť vzoriek

- Plná krv odobratá do skúmaviek na oddelenie séra SST™, skúmaviek na prípravu plazmy BD Vacutainer® PPT™ na molekulárne diagnostické testovacie metódy alebo do sterilných skúmaviek pomocou antikoagulantu EDTA sa môže skladovať alebo prepravovať do 24 hodín pri teplote 2 °C až 25 °C pred prípravou plazmy/séra a následným testovaním.
- Po oddelení sa vzorky plazmy/séra môžu skladovať v sekundárnych skúmavkách maximálne 24 hodín pri teplote 2 °C až 30 °C, maximálne 72 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C alebo maximálne 6 týždňov pri teplote ≤ -18 °C. Vzorky oddeleného séra/plazmy v sekundárnych skúmavkách sú stabilné počas maximálne troch cyklov zmrazenia/rozmrazenia, ak sú v zmrazenom stave skladované pri teplote ≤ -18 °C.
- Ak chcete vzorky prepravovať, je potrebné ich zabaliť a označiť v súlade s platnými štátnymi alebo medzinárodnými predpismi zahŕňajúcimi prepravu vzoriek a etiologických látok.

Návod na použitie

Spustenie testu

Objem vzorky na spracovanie

Predvolený objem vzorky na spracovanie v prípade testu **cobas® HBV** je 400 µl. Pri vzorkách s malým objemom sa môže zvoliť objem na spracovanie vzorky 200 µl. V takom prípade je však potrebné do systému vložiť reagentiu **cobas® 4800 System Specimen Diluent 2** ako ďalšiu reagentiu. Používateľa na jej vloženie vyzve softvérový sprievodca, ak bol počas vytvárania pracovného príkazu zvolený typ vzorky „Zriedené sérum alebo plazma“.

Obr. 1: Postup práce s testom cobas® HBV

1	Spustíte systém.
2	Vykonajte údržbu prístroja.
3	Vyberte vzorky a reagentie z priestoru, v ktorom ich uchováвате.
4	Spustíte cyklus
5	Naskenujte karty s parametrami.
6	Vložte vzorky.
7	V prípade práce so systémom LIS: potvrdte pracovný príkaz. Bez použitia systému LIS: vytvorte pracovný príkaz.
8	Vložte spotrebný materiál (doštičku s hlbokými jamkami, mikrotitračnú doštičku, stojany na špičky).
9	Vložte reagentie.
10	Spustíte cyklus prípravy vzorky.
11	Vyberte mikrotitračnú doštičku a utesnite ju.
12	Do analyzátoru vložte mikrotitračnú doštičku.
13	Vyberte vzorky, použité reagentie a doštičku s hlbokými jamkami.
14	Skontrolujte výsledky.
15	V prípade použitia systému LIS: odošlite výsledky do systému LIS.
16	Vyberte položky z analyzátoru.

Poznámka: Pozrite si pomoc pre používateľov k systému **cobas® 4800** s podrobnými pracovnými pokynmi.

Rozsah cyklu

Reagentie na prípravu generických vzoriek (**cobas® 4800 System Sample Preparation Kit 2**, **cobas® 4800 System Lysis Kit 2** a **cobas® 4800 System Wash Buffer Kit**) sú k dispozícii vo dvoch veľkostiach, pričom každá z nich postačuje na 10 cyklov s 24 alebo 96 vzorkami vrátane kontrolných vzoriek a vzoriek na cyklus. **cobas® HBV** je k dispozícii ako samostatná súprava vhodná na testovanie až 120 (10 × 12) vzoriek vrátane kontrol a vzoriek. Súprava kontroly **cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit** je k dispozícii v jednej veľkosti súpravy a môže podporovať všetky konfigurácie cyklu. V každom testovacom cykle sa musí používať jedna nízko pozitívna kontrola HBV/HCV/HIV-1, jedna vysoko pozitívna kontrola HBV/HCV/HIV-1 a jedna negatívna kontrola. Pokiaľ ide o cyklus s jedným testom, maximálny povolený počet je 93 vzoriek a 3 kontrolné vzorky.

Obr. 1 obsahuje súhrnné informácie o postupe.

Poznámka: Na optimálne použitie reagensí možno reagenty na prípravu generických vzoriek použiť v cykle s celkom 1 – 21 vzorkami (veľkosť testovacej súpravy 10 × 24) alebo celkom 1 – 93 vzorkami (veľkosť testovacej súpravy 10 × 96). Rôzne veľkosti súpravy vymývacieho pufra cobas® 4800 System Wash Buffer Kit, súpravy na prípravu vzoriek cobas® 4800 System Sample Preparation Kit 2 a dezintegračnej súpravy cobas® 4800 System Lysis Kit 2 nie je však možné používať spolu. Ak napríklad na začiatku cyklu naskenujete fľašu s reagensiou vymývacieho pufra na 96 testov, je nevyhnutné použiť aj reagenty na 96 testov z druhej súpravy reagensí na prípravu vzoriek.

Pracovný postup

Test cobas® HBV sa vykonáva použitím úplného pracovného postupu v softvéri cobas® 4800. Pozostáva z prípravy vzorky na prístroji cobas® x 480, po ktorej nasleduje amplifikácia/detekcia na analyzátore cobas® z 480. Test cobas® HBV nemožno vykonávať v režime zmiešanej dávky s inými testami. Podrobnosti nájdete v pomoci pre používateľov k systému cobas® 4800.

1. Vykonajte spustenie systému v súlade s pokynmi v pomoci pre používateľov k systému cobas® 4800.
2. Vykonajte procedúry údržby v súlade s pokynmi v pomoci pre používateľov k systému cobas® 4800.
3. Pripravte si všetky potrebné reagenty a spotrebný materiál. Všetky činidlá okrem HBV MMX R2 a MMX R1 musia mať teplotu okolia pred ich vložením do prístroja cobas® x 480. Činidlá HBV MMX R2 a MMX R1 je možné priamo vybrať z priestoru skladovania s teplotou 2 – 8 °C, keďže ich teplota sa vyrovná teplote okolia priamo v prístroji cobas® x 480 predtým, než sa budú používať v rámci procesu analýzy.

Poznámka: Všetky reagenty a zásobníky na reagenty majú čiarové kódy a sú určené na jednorazové použitie. Softvér cobas® 4800 sleduje použitie reagensí a zásobníkov na reagenty a odmietne použiť predtým použité reagenty alebo zásobníky na reagenty.

4. Spustíte nový cyklus a vyberte typ pracovného postupu HBV.
5. Podľa sprievodcu softvérom naskenujte čiarový kód na rozsahoch kontroly a kartách s parametrami koeficientov kalibrácie.

Poznámka: Karty s parametrami naskenujte z reagensí, ktorých doba expirácie ešte neuplynula. Softvér na kartách s parametrami nekontroluje dátumy expirácie reagensí. Skontrolujte dátum expirácie vytlačený na karte s parametrami alebo v súprave reagensí ešte pred naskenovaním príslušného ID s čiarovým kódom.

6. Vložte vzorky. Môžete vložiť primárne alebo sekundárne skúmavky a minimálny objem vzorky závisí od typu a veľkosti skúmavky. Viac informácií nájdete v časti Podporované skúmavky na vzorky.
7. Vytvorte pracovný príkaz. Na vytvorenie pracovného príkazu sú k dispozícii tri spôsoby:
 - Použitím editora vzoriek pred vložením akéhokoľvek stojana na vzorky do prístroja cobas® x 480 (tlačidlo „Editor“ v pravej časti hlavnej ponuky). Pracovné príkazy je možné uložiť, upraviť a podľa potreby znova načítať. Počas výberu požadovaných výsledkov zvolte „HBV“.
 - Po zobrazení systémovej výzvy postupujte podľa softvérového sprievodcu novým cyklom a vkladáním vzoriek do prístroja cobas® x 480. Čiarové kódy vzoriek sa automaticky naskenujú a následne bude potrebné definovať požadované výsledky každej vzorky. Počas výberu požadovaných výsledkov zvolte „HBV“.
 - Použitím systému LIS vo vašej inštitúcii.

Viac podrobností nájdete v pomoci pre používateľov k systému **cobas® 4800**. Pri výbere požadovaných výsledkov začiarknite políčko „HBV“. Vložte vzorky a definujte alebo vyberte pracovný príkaz, prípadne použite systém LIS.

8. Podľa pokynov softvérového sprievodcu vložte spotrebný materiál. Nevkladajte ani nevyberajte jednotlivé špičky v čiastočne využitom stojane na špičky, pretože softvér sleduje počet zostávajúcich špičiek. Ak nie je k dispozícii dostatok špičiek na spustenie cyklu, softvér používateľa na túto skutočnosť upozorní.

9. Vložte reagenty.

Reagenty na prípravu vzoriek vložte do zásobníkov s reagentami označenými čiarovými kódmi. Zásobníky na reagenty sa dodávajú v dvoch veľkostiach: 200 ml a 50 ml. Pri výbere vhodných veľkostí zásobníka s reagentom postupujte podľa pokynov softvérového sprievodcu. Čiarové kódy zásobníkov s reagentami musia smerovať napravo od nosiča. Počas načítania reagentov na prípravu vzoriek použite metódu postupu „skenovanie – skenovanie – naliatie – vloženie“:

- Naskenujte čiarový kód fľašky s reagentom
- Naskenujte čiarový kód zásobníka s reagentom
- Nalejte reagent do zásobníka
- Umiestnite zásobník naplnený reagentom na označené miesto v nosiči reagentov

Poznámka: *Systém cobas® 4800 má vnútorné hodiny na sledovanie dĺžky intervalu vloženia reagentov do zariadenia. Po naskenovaní LYS 2 alebo WB je nutné do 1 hodiny dokončiť proces vkladania a kliknúť na tlačidlo „Start“. Na karte „Workplace“ sa zobrazuje počítadlo s odpočítaním nadol. Systém neumožní spustiť cyklus v prípade, ak túto dobu prekročíte.*

Poznámka: *Na zabezpečenie správnosti prenosu MGP fľaštičku s MGP premiešajte alebo dôkladne pretrepte bezprostredne pred dávkovaním do zásobníka s reagentom.*

10. Priamo na nosič na činidlá položte nádoby s činidlom na amplifikáciu/detekciu (HBV MMX R2, MMX R1 a DNA QS), kontrolné nádoby [HBV/HCV/HIV-1 L(+)C, HBV/HCV/HIV-1 H(+)C a (–) C] a nádoby s generickým činidlom (P2 a SD2, podľa potreby).

Poznámka: *Aby sa predišlo nežiaducemu zrušeniu cyklu a kontaminácii, je potrebné potriať s nádobami na reagenty s cieľom zabrániť tvorbe bublín/kvapalinových filmov. Kontrolné vzorky sa musia otvoriť počnúc tými, ktoré sú k vám najbližšie (od polohy 24 po 1). Po manipulácii s pozitívnymi kontrolami je potrebné laboratórne rukavice vymeniť.*

11. Spustíte cyklus prípravy vzorky. Po úspešnom dokončení cyklu prípravy vzorky budú k dispozícii tlačidlá „Sample Preparation results“ a „Unload“. Podľa potreby stlačte tlačidlo „Sample Preparation results“ a overte výsledky, potom stlačte tlačidlo „Unload“ na vytiahnutie nosičov platničky. Taktiež môžete stlačiť tlačidlo „Unload“ a vytiahnuť nosič platničky bez kontroly výsledkov. Pozrite si pomoc pre používateľov k systému **cobas® 4800**.
12. Po vybratí mikrotitračnej doštičky postupujte podľa pokynov v pomoci pre používateľov k systému **cobas® 4800**, ktoré sa týkajú zatvorenia platničky a jej prenesenia do analyzátora **cobas®** z 480.
13. Vložte mikrotitračnú doštičku do analyzátora podľa pokynov v pomoci pre používateľov k systému **cobas® 4800** a spustíte cyklus amplifikácie a detekcie.

Poznámka: Systém cobas® 4800 má vnútorné hodiny na sledovanie dĺžky času po pridaní pripravených vzoriek do aktivovanej hlavnej zmesi. Amplifikácia a detekcia sa majú začať čo najskôr, no nie neskôr ako 40 minút po ukončení cyklu v zariadení cobas® x 480. Na karte „Workplace“ sa zobrazuje počítadlo s odpočítaním nadol. Systém zruší cyklus v prípade, ak uplynul čas počítadla.

14. Podľa pokynov v pomoci pre používateľov k systému cobas® 4800 vyberte vzorky, použité reagenty a doštičku s hlbokými jamkami.
15. Po dokončení cyklu amplifikácie a detekcie vykonajte kontrolu a akceptovanie výsledkov; postupujte podľa pomoci pre používateľov k systému cobas® 4800.
16. V prípade práce so systémom LIS odošlite výsledky do systému LIS.
17. Podľa pokynov uvedených v pomoci pre používateľov k systému cobas® 4800 vytiahnite z analyzátoru cobas® z 480 mikrotitračnú doštičku.

Výsledky

Systém cobas® 4800 automaticky stanoví koncentráciu HBV DNA pre vzorky a kontroly. Koncentrácia HBV DNA je vyjadrená v medzinárodných jednotkách na milimeter (IU/ml).

Kontrola kvality a platnosť výsledkov

- Pri každom testovacom cykle sa vykonáva jedna negatívna kontrola (–) C a dve pozitívne kontroly, nízkopozitívna kontrola HBV/HCV/HIV-1 L(+)C a vysokopozitívna kontrola HBV/HCV/HIV-1 H(+)C.
- Skontrolujte platnosť dávky v softvéri cobas® 4800 a/alebo v správe.
- Zneplatnenie výsledkov vykoná automaticky softvér cobas® 4800 na základe zlyhania negatívnej a pozitívnej kontroly vzorky.

Interpretácia výsledkov kontroly

Tab. 1: Interpretácia výsledkov kontroly – negatívne a pozitívne kontroly

Negatívna kontrola	Výsledok	Interpretácia
(–) C	Target Not Detected	Kontrola je platná. HBV DNA nebola zistená.
	Invalid	Neplatný výsledok alebo výsledok vypočítanej titrácie pre negatívnej kontroly nie je negatívny.
Pozitívna kontrola	Výsledok	Interpretácia
HBV/HCV/HIV-1 L(+)C	Titer	Kontrola je platná. Vypočítaná titrácia spadá do kontrolného rozsahu.
	Invalid	Neplatný výsledok alebo vypočítaný výsledok titrácie pre nízkopozitívnu kontrolnú látku je mimo priradeného rozsahu.
HBV/HCV/HIV-1 H(+)C	Titer	Kontrola je platná. Vypočítaná titrácia spadá do kontrolného rozsahu.
	Invalid	Neplatný výsledok alebo vypočítaný výsledok titrácie pre vysokopozitívnu kontrolnú látku je mimo priradeného rozsahu.

Interpretácia výsledkov

Poznámka: Validácia všetkých analýz a dávok sa stanovuje pomocou softvéru cobas® 4800.

Poznámka: Platná dávka môže zahŕňať platné aj neplatné výsledky vzoriek.

Pri platnej dávke sa výsledky vzoriek interpretujú v súlade s výsledkami, ktoré uvádza Tab. 2.

Tab. 2: Cieľové výsledky pre jednotlivé interpretácie cieľových výsledkov

cobas® HBV	Správa o výsledkoch a interpretácia
Target Not Detected	HBV DNA nebola zistená. Výsledky interpretujte ako „HBV nezistený“.
< Titer Min	Vypočítaná titrácia je nižšia ako spodný limit kvantifikácie (LLOQ) tejto analýzy. Výsledky interpretujte ako „HBV zistený, menej ako (Titer Min)“. Titer min = 1,00E+01 IU/ml (400 µl a 200 µl)
Titer	Vypočítaná titrácia je v rámci lineárneho rozsahu analýzy – väčšia ako alebo rovná Titer Min a menšia ako alebo rovná Titer Max. Výsledky interpretujte ako „(Titer) HBV zistený“.
> Titer Max ^a	Vypočítaná titrácia je vyššia ako vrchný limit kvantifikácie (ULoQ) tejto analýzy. Výsledky interpretujte ako „HBV zistený, väčší ako (Titer Max)“. Titer max = 1,00E+09 IU/ml (400 µl a 200 µl)

^a Výsledok vzorky > Titer Max odkazuje na HBV pozitívne vzorky zistené s titraciami nad vrchným limitom kvantifikácie (ULoQ). Ak je požadovaný kvantitatívny výsledok, pôvodná vzorka by sa mala zriediť HBV-negatívnou EDTA plazmou alebo sérom v závislosti od typu pôvodnej vzorky a test by sa mal zopakovať. Hlásený výsledok vynásobte zriedovacím faktorom.

Zoznam príznakov výsledkov

Nasledujúca tabuľka uvádza všetky príznaky relevantné z hľadiska interpretácie výsledkov.

Tab. 3: Zoznam príznakov

Kód príznaku	Opis	Odporúčaná činnosť
R4800	Cieľ je neplatný pre chybu výpočtu.	Cieľ je neplatný pre chybu výpočtu. 1. Znova spracujte vzorku. 2. Ak problém pretrváva, obráťte sa na servis spoločnosti Roche.
R4801	Kvantifikačný štandard je neplatný.	Kvantifikačný štandard je neplatný pre vzorku. 1. Znova spracujte vzorku. 2. Ak problém pretrváva, obráťte sa na servis spoločnosti Roche.
R4802	Externá kontrola je neplatná.	Externá kontrola je neplatná. ^a 1. Zopakujte celý cyklus s čerstvými reagensiami. 2. Ak problém pretrváva, obráťte sa na servis spoločnosti Roche.
R4803	Kvantifikačný štandard je neplatný.	Kvantifikačný štandard je neplatný pre externú kontrolu. 1. Zopakujte celý cyklus s čerstvými reagensiami. 2. Ak problém pretrváva, obráťte sa na servis spoločnosti Roche.
R4804	Externá kontrola spadá mimo rozsahu.	Externá kontrola spadá mimo rozsahu. ^b 1. Zopakujte celý cyklus s čerstvými reagensiami. 2. Ak problém pretrváva, obráťte sa na servis spoločnosti Roche.
X3	Chyba: Bola detegovaná zrazenina a vzorka nebola spracovaná.	So vzorkami manipulujte podľa návodu na použitie. 1. Skontrolujte, či vzorka neobsahuje zrazeniny. 2. Znova spracujte vzorku.
X4	Chyba: Došlo k chybe pipetovania. Vzorka nebola spracovaná.	Najpravdepodobnejším dôvodom je nedostatočný objem vzorky alebo mechanická chyba počas pipetovania. 1. Overte, či máte k dispozícii dostatočný objem vzorky. 2. Skontrolujte správne umiestnenie platničky na vysunutie špičiek. 3. Znova spracujte vzorku.

^a Ide o príznak vzorky, ktorý sa generuje vtedy, keď sa externá kontrola počas cyklu označuje ako „neplatná“.

^b Tento príznak zahŕňa všetky scenáre, v ktorých je externá kontrola neplatná (cieľové vyvolanie alebo titrácia).

Poznámka: Všetky systémové príznaky nájdete v pomoci pre používateľov k systému cobas® 4800.

Procedurálne obmedzenia

1. Test **cobas**® HBV bol hodnotený len na použitie v kombinácii so súpravami **cobas**® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit, **cobas**® 4800 System Sample Preparation Kit 2, **cobas**® 4800 System Lysis Kit 2, **cobas**® 4800 System Wash Buffer Kit a **cobas**® 4800 System Specimen Diluent 2.
2. Spoľahlivosť výsledkov závisí od vhodného odberu vzoriek, prepravy, uchovávaní a spracovania. Postupujte podľa pokynov v tomto návode na použitie (označuje sa aj ako príbalový leták) a v pomoci pre používateľov k systému **cobas**® 4800.
3. Tento test bol schválený iba na použitie s EDTA plazmou a sérom. Testovanie iných typov vzoriek môže spôsobiť nepresné výsledky.
4. Kvantifikácia HBV DNA závisí od počtu vírusových častíc prítomných vo vzorkách a môže byť ovplyvnená metódami odberu vzoriek, faktormi pacienta (napr. vekom, prítomnosťou príznakov) a/alebo fázou infekcie.
5. Hoci sú mutácie vo vysoko konzervovaných oblastiach vírusového genómu, ktoré pokrýva **cobas**® HBV, zriedkavé, môžu ovplyvniť naviazanie primérov a/alebo prób, čo vedie k nedostatočnej kvantifikácii vírusu alebo k zlyhaniu detekcie prítomnosti vírusu.
6. Predikatívna hodnota analýzy závisí od výskytu ochorenia v danej konkrétnej populácii.
7. Pridanie enzýmu AmpErase do hlavnej zmesi **cobas**® HBV umožňuje selektívnu amplifikáciu cieľovej nukleovej kyseliny; je však potrebné pripomenúť, že správna laboratórna prax a dodržiavanie postupov uvedených v tomto návode na použitie sú nevyhnutne dôležité, aby sa predišlo kontaminácii reagensií a amplifikačných zmesí.
8. Tento produkt môže používať len personál zaškolený v technikách PCR a použití systému **cobas**® 4800.
9. Na použitie s týmto výrobkom boli schválené len prístroj **cobas**® x 480 a analyzátor **cobas**® z 480. Iný prístroj na prípravu vzoriek ani PCR systém sa s týmto výrobkom nemôžu použiť.
10. V dôsledku príslušných odlišností medzi technológiami sa odporúča, aby používateľ pred zmenou technológie v laboratóriu vykonal štúdie korelácie metódy na účely kvalifikácie technologických rozdielov. Používatelia sa musia riadiť svojimi špecifickými zásadami alebo postupmi.
11. Krížová kontaminácia môže spôsobiť falošne pozitívne výsledky. Miera krížovej kontaminácie medzi vzorkami pri teste **cobas**® HBV bola v neklinickej štúdii stanovená na 0,0 % s jednostranným 95 % intervalom spoľahlivosti 1,3 %. Krížová kontaminácia medzi jednotlivými cyklami nebola zistená.
12. Test **cobas**® HBV nie je určený na použitie ako skriningový test na prítomnosť HBV v krvi alebo krvných produktoch ani ako diagnostický test na potvrdenie prítomnosti infekcie HBV.

Hodnotenie neklinického výkonu

Kľúčové ukazovatele výkonu

Detekčný limit (LoD)

Medzinárodný štandard WHO

Detekčný limit testu **cobas® HBV** bol stanovený analýzou sériových riedení medzinárodného štandardu WHO pre HBV DNA pre analýzu amplifikačnej technológie nukleovej kyseliny (2. medzinárodný štandard WHO, kód NIBSC 97/750) genotypu A získaného z NIBSC, v HBV negatívnej EDTA plazme alebo sére, s použitím objemov vzorky na spracovanie 400 µl a 200 µl. Skupina šiestich úrovní koncentrácie plus negatívna vzorka sa testovali na troch šaržiach reagensií **cobas® HBV**, viacnásobnými cyklami, počas viacerých dní, rôznymi operátormi a na viacerých prístrojoch.

Výsledky pre EDTA plazmu a sérum pre oba objemy vzorky na spracovanie uvádza Tab. 4 až Tab. 7. Štúdia ukazuje, že test **cobas® HBV** detegoval HBV DNA pri koncentrácii 4,4 IU/ml v EDTA plazme a 2,8 IU/ml v sére pri miere úspešnosti ≥ 95 % pri použití analýzy PROBIT pre objem vzorky na spracovanie 400 µl a pri koncentrácii 7,6 IU/ml v EDTA plazme a 5,5 IU/ml v sére pri miere úspešnosti ≥ 95 % pri použití analýzy PROBIT pre objem vzorky na spracovanie 200 µl.

Tab. 4: Detekčný limit v EDTA plazme (400 µl)

Vstupná titrácia koncentrácie (HBV DNA IU/ml)	Počet platných replikátov	Počet pozitívnych	Miera úspešnosti
25,0	126	126	100,0 %
15,0	126	126	100,0 %
10,0	126	126	100,0 %
5,0	126	122	96,8 %
2,0	125	94	75,2 %
0,5	126	38	30,2 %
0,0	36	0	0,0 %
LoD podľa PROBIT pri 95 % pomernej úspešnosti	4,4 IU/ml Interval spoľahlivosti 95 %: 3,6 – 5,7 IU/ml		

Tab. 5: Detekčný limit v sére (400 µl)

Vstupná titrácia koncentrácie (HBV DNA IU/ml)	Počet platných replikátov	Počet pozitívnych	Miera úspešnosti
25,0	125	125	100,0 %
15,0	126	126	100,0 %
10,0	126	126	100,0 %
5,0	126	126	100,0 %
2,0	126	109	86,5 %
0,5	126	54	42,9 %
0,0	36	0	0,0 %
LoD podľa PROBIT pri 95 % pomernej úspešnosti	2,8 IU/ml Interval spoľahlivosti 95 %: 2,3 – 3,8 IU/ml		

Tab. 6: Detekčný limit v EDTA plazme (200 µl)

Vstupná titrácia koncentrácie (HBV DNA IU/ml)	Počet platných replikátov	Počet pozitívnych	Miera úspešnosti
25,0	126	126	100,0 %
15,0	126	125	99,2 %
10,0	126	125	99,2 %
5,0	126	109	86,5 %
2,0	126	71	56,4 %
0,5	126	18	14,3 %
0,0	36	0	0,0 %
LoD podľa PROBIT pri 95 % pomernej úspešnosti	7,6 IU/ml Interval spoľahlivosti 95 %: 6,3 – 9,6 IU/ml		

Tab. 7: Detekčný limit v sére (200 µl)

Vstupná titrácia koncentrácie (HBV DNA IU/ml)	Počet platných replikátov	Počet pozitívnych	Miera úspešnosti
25,0	126	126	100,0 %
15,0	126	126	100,0 %
10,0	126	126	100,0 %
5,0	126	115	91,3 %
2,0	126	90	71,4 %
0,5	126	26	20,6 %
0,0	36	0	0,0 %
LoD podľa PROBIT pri 95 % pomernej úspešnosti	5,5 IU/ml Interval spoľahlivosti 95 %: 4,5 – 7,0 IU/ml		

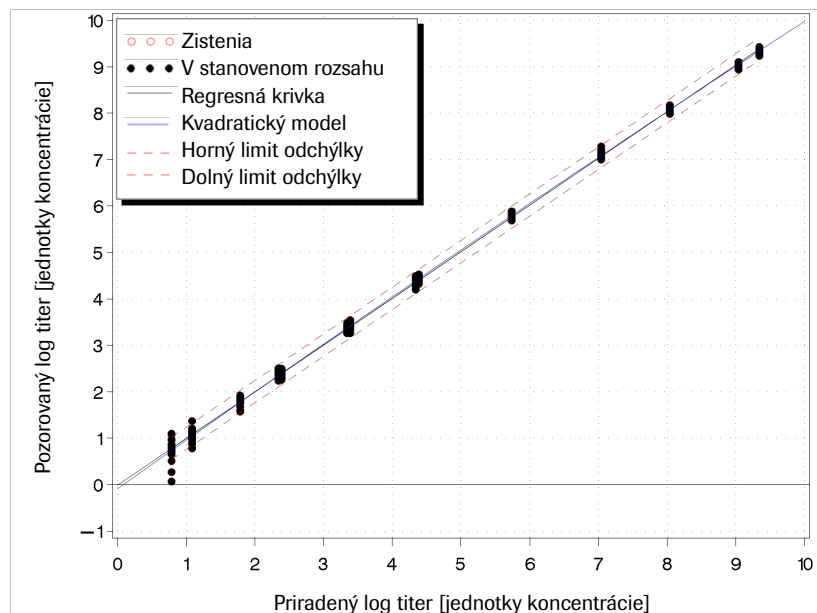
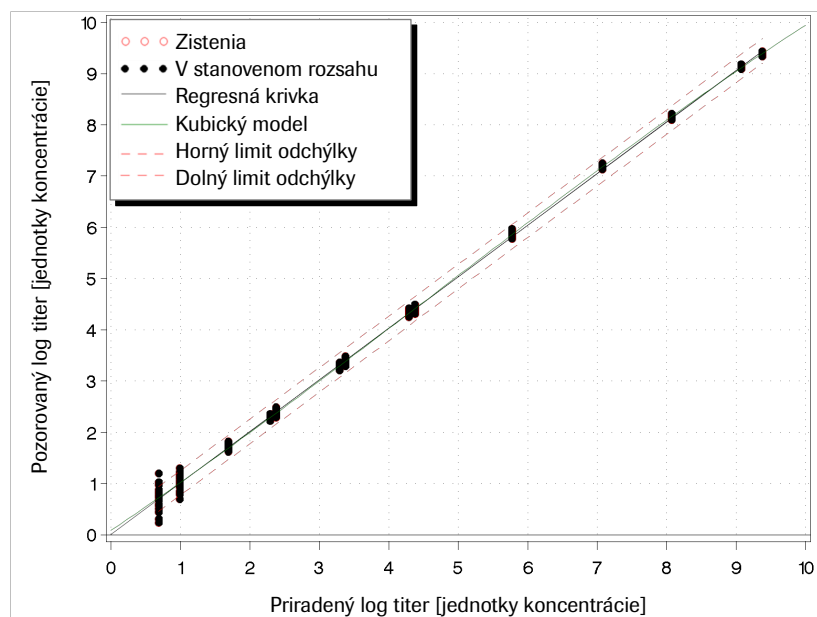
Lineárny rozsah

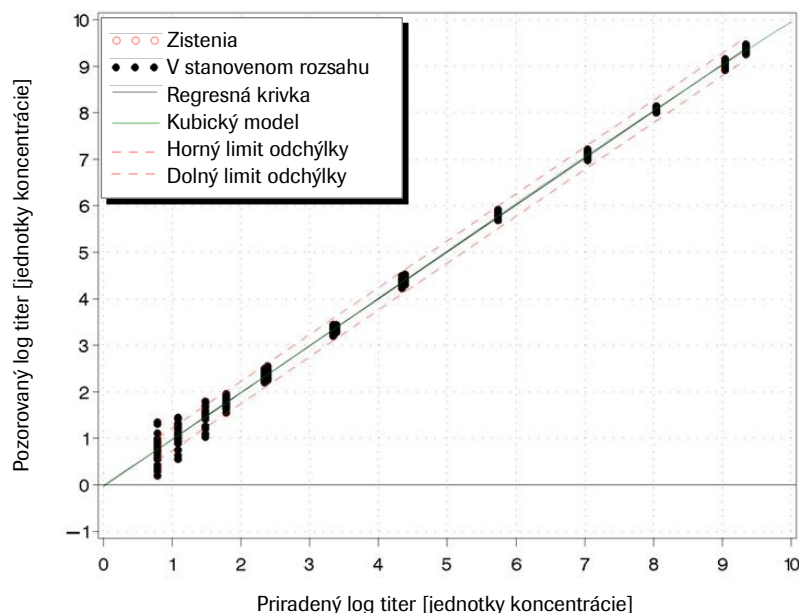
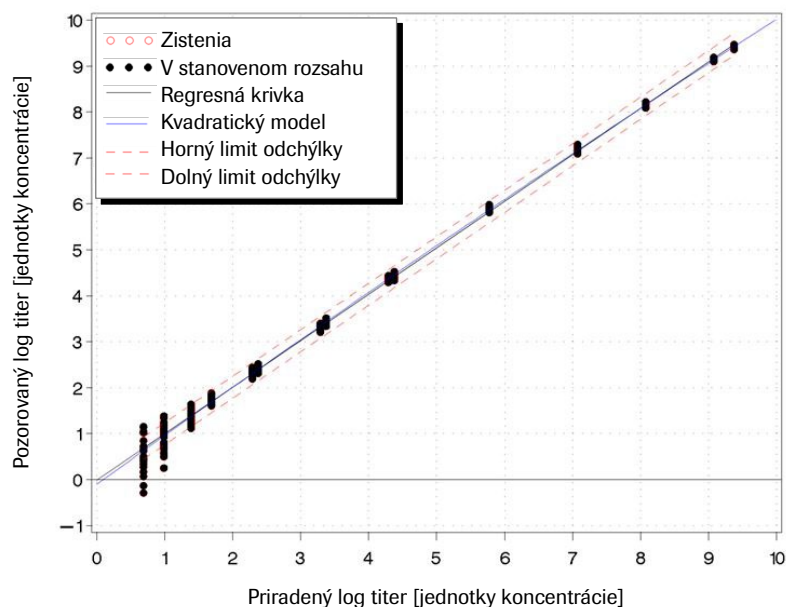
Linearita testu **cobas**® HBV bola stanovená analýzou so sériou riedení pozostávajúcich zo ≥ 14 členov skupiny s prevládajúcim genotypom HBV (GT A) v rozsahu lineárneho rozpätia analýzy. Členy panela s vysokým titrom boli pripravené zo zásobnej lambda DNA s vysokým titrom, zatiaľ čo členy skupiny s nižším titrom boli pripravené z klinickej vzorky (CS) s vysokým titrom. Skupina linearit bola navrhnutá tak, aby sa v nej titre oboch zdrojov materiálu prekrývali približne o 2 $\log_{10}$.

Pri objeme vzorky na spracovanie 400 µl je test **cobas**® HBV lineárny pre EDTA plazmu a sérum pri koncentrácii od 10,0 IU/ml do 1,0E+09 IU/ml a vykazuje maximálnu odchýlku od vhodnejšej nelineárnej regresie menšiu alebo rovnajúcu sa $\pm 0,06 \log_{10}$. V lineárnom rozsahu je presnosť testu v rozmedzí $\pm 0,08 \log_{10}$ pre EDTA plazmu a v rozmedzí $\pm 0,12 \log_{10}$ pre sérum.

Pri objeme vzorky na spracovanie 200 µl je test **cobas**® HBV lineárny pre EDTA plazmu a sérum pri koncentrácii od 10,0 IU/ml do 1,0E+09 IU/ml a vykazuje maximálnu odchýlku od vhodnejšej nelineárnej regresie menšiu alebo rovnajúcu sa $\pm 0,05 \log_{10}$. V lineárnom rozsahu je presnosť testu v rozmedzí $\pm 0,08 \log_{10}$ pre EDTA plazmu a v rozmedzí $\pm 0,16 \log_{10}$ pre sérum.

Reprezentatívne výsledky uvádza Obr. 2 až Obr. 5.

Obr. 2: Linearita v EDTA plazme (400 µl)**Obr. 3: Linearita v sére (400 µl)**

Obr. 4: Linearita v EDTA plazme (200 µl)**Obr. 5: Linearita v sére (200 µl)**

Presnosť – v laboratóriu

Presnosť testu **cobas® HBV** bola stanovená analýzou sériových riedení klinických vzoriek (CS) genotypu HBV (GT A) a zásobného HBV lambda DNA s vyšším titrom (lambda DNA) v HBV negatívnej EDTA plazme a sére. Sedem úrovní riedení sa testovalo na 72 replikátoch pre každú úroveň, matricu a objem vzorky na spracovanie v rámci troch dávok reagensí **cobas® HBV** s použitím troch prístrojov a troch operátorov počas 12 dní. Každá vzorka prešla celým postupom **cobas® HBV** v systéme **cobas® 4800**. Tu uvedená presnosť preto predstavuje všetky aspekty testovacieho postupu. Výsledky uvádzajú Tab. 8 až Tab. 11.

Test **cobas® HBV** preukázal vysokú presnosť pre tri šarže reagensí analyzovaných v rámci rozsahu koncentrácie 2,5E+01 IU/ml až 1,0E+09 IU/ml pri objemoch vzorky na spracovanie 200 µl aj 400 µl.

07702361001-01SK

Doc. Rev. 9.0

Tab. 8: Presnosť testu cobas® HBV v rámci laboratória (vzorky EDTA plazmy – objem vzorky na spracovanie 400 µl)*

Menovitá koncentrácia (IU/ml)	Pridelená koncentrácia (IU/ml)	Zdrojový materiál	EDTA plazma			
			Šarža 1	Šarža 2	Šarža 3	Všetky šarže
			SD	SD	SD	Spoločná SD
1,0E+09	1,10E+09	Lambda DNA	0,07	0,08	0,05	0,07
1,0E+07	1,10E+07	Lambda DNA	0,05	0,05	0,05	0,05
5,0E+05	5,49E+05	Lambda DNA	0,06	0,04	0,05	0,05
2,0E+04	2,44E+04	CS	0,06	0,05	0,05	0,05
2,0E+03	2,44E+03	CS	0,08	0,06	0,06	0,07
2,0E+02	2,44E+02	CS	0,06	0,07	0,06	0,06
2,5E+01	3,05E+01	CS	0,14	0,13	0,09	0,12

* Titračné údaje sa považujú za logaritmicke normálne rozdelené a sú analyzované následne po log₁₀ transformácii. Stĺpce so štandardnými odchýlkami (SD) predstavujú celkový logaritmicke transformovaný titer pre každú z troch šarží činidiel.

Tab. 9: Presnosť testu cobas® HBV v rámci laboratória (vzorky séra – objem vzorky na spracovanie 400 µl)*

Menovitá koncentrácia (IU/ml)	Pridelená koncentrácia (IU/ml)	Zdrojový materiál	Sérum			
			Šarža 1	Šarža 2	Šarža 3	Všetky šarže
			SD	SD	SD	Spoločná SD
1,0E+09	1,19E+09	Lambda DNA	0,04	0,04	0,03	0,04
1,0E+07	1,19E+07	Lambda DNA	0,05	0,05	0,04	0,05
5,0E+05	5,93E+05	Lambda DNA	0,03	0,04	0,03	0,03
2,0E+04	1,95E+04	CS	0,04	0,03	0,03	0,03
2,0E+03	1,95E+03	CS	0,03	0,02	0,03	0,03
2,0E+02	1,95E+02	CS	0,05	0,04	0,03	0,04
2,5E+01	2,44E+01	CS	0,16	0,08	0,14	0,13

* Titračné údaje sa považujú za logaritmicke normálne rozdelené a sú analyzované následne po log₁₀ transformácii. Stĺpce so štandardnými odchýlkami (SD) predstavujú celkový logaritmicke transformovaný titer pre každú z troch šarží činidiel.

Tab. 10: Presnosť testu cobas® HBV v rámci laboratória (EDTA plazma – objem vzorky na spracovanie 200 µl)*

Menovitá koncentrácia (IU/ml)	Pridelená koncentrácia (IU/ml)	Zdrojový materiál	EDTA plazma			
			Šarža 1	Šarža 2	Šarža 3	Všetky šarže
			SD	SD	SD	Spoločná SD
1,0E+09	1,10E+09	Lambda DNA	0,04	0,06	0,04	0,05
1,0E+07	1,10E+07	Lambda DNA	0,04	0,07	0,05	0,05
5,0E+05	5,49E+05	Lambda DNA	0,03	0,04	0,04	0,04
2,0E+04	2,44E+04	CS	0,04	0,05	0,06	0,05
2,0E+03	2,44E+03	CS	0,05	0,07	0,05	0,06
2,0E+02	2,44E+02	CS	0,05	0,07	0,04	0,06
2,5E+01	3,05E+01	CS	0,30	0,14	0,22	0,23

* Titračné údaje sa považujú za logaritmicke normálne rozdelené a sú analyzované následne po log₁₀ transformácii. Stĺpce so štandardnými odchýlkami (SD) predstavujú celkový logaritmicke transformovaný titer pre každú z troch šarží činidiel.

Tab. 11: Presnosť testu cobas® HBV v rámci laboratória (sérum– objem vzorky na spracovanie 200 µl)*

Menovitá koncentrácia (IU/ml)	Pridelená koncentrácia (IU/ml)	Zdrojový materiál	Sérum			
			Šarža 1	Šarža 2	Šarža 3	Všetky šarže
			SD	SD	SD	Spoločná SD
1,0E+09	1,19E+09	Lambda DNA	0,02	0,02	0,02	0,02
1,0E+07	1,19E+07	Lambda DNA	0,03	0,04	0,04	0,04
5,0E+05	5,93E+05	Lambda DNA	0,02	0,03	0,04	0,03
2,0E+04	1,95E+04	CS	0,03	0,02	0,03	0,03
2,0E+03	1,95E+03	CS	0,04	0,03	0,03	0,03
2,0E+02	1,95E+02	CS	0,06	0,15	0,05	0,10
2,5E+01	2,44E+01	CS	0,14	0,18	0,15	0,16

* Titračné údaje sa považujú za logaritmicke normálne rozdelené a sú analyzované následne po log₁₀ transformácii. Stĺpce so štandardnými odchýlkami (SD) predstavujú celkový logaritmicke transformovaný titer pre každú z troch šarží činidiel.

Overenie genotypu

Účinnosť testu cobas® HBV na HBV genotypoch bola ohodnotená týmito spôsobmi:

- overenie detekčného limitu pre genotypy B až H a prevládajúci precore mutant,
- overenie linearitu pre genotypy B až H a precore mutant.

Overenie detekčného limitu pre genotypy B až H a precore mutant

Klinické vzorky HBV DNA pre osem rôznych genotypov (B, C, D, E, F, G, H, G1896A-precore mutant) boli zriedené v EDTA plazme a sére na koncentráciu detekčného limitu EDTA plazmy prevládajúceho genotypu (HBV GT A) na základe analýzy LoD s 95 % mierou úspešnosti (5,0 IU/ml). Analýza miery úspešnosti sa vykonala so 42 replikátmi pre každý genotyp a matricu vzorky. Tieto výsledky dokazujú, že test cobas® HBV detegoval HBV pre genotypy HBV B, C, D, E, F, G, H a precore mutant (PC) pri koncentrácii 5 IU/ml, pričom horný jednostranný 95 % interval spoľahlivosti je väčší ako očakávaná 95 % miera úspešnosti.

Tab. 12: Overenie LoD HBV genotypov B až H a precore mutantu v 400 µl EDTA plazmy

Genotyp	Miera úspešnosti	Horný jednostranný 95 % interval spoľahlivosti
B	97,6 %	99,9 %
C	95,2 %	99,2 %
D	100,0 %	100,0 %
E	100,0 %	100,0 %
F	100,0 %	100,0 %
G	100,0 %	100,0 %
H	90,5 %	96,7 %
PC	100,0 %	100,0 %

Tab. 13: Overenie LoD HBV genotypov B až H a precore mutantu v 400 µl séra

Genotyp	Miera úspešnosti	Horný jednostranný 95 % interval spoľahlivosti
B	100,0 %	100,0 %
C	100,0 %	100,0 %
D	100,0 %	100,0 %
E	100,0 %	100,0 %
F	100,0 %	100,0 %
G	100,0 %	100,0 %
H	97,6 %	99,9 %
PC	100,0 %	100,0 %

Overenie lineárneho rozsahu pre genotypy B až H a precore mutant

Série riedení použité v štúdiu na overenie linearity genotypov **cobas**® HBV pozostávali z deviatich členov skupiny pokrývajúcich zamýšľaný lineárny rozsah. Členy skupiny s vysokým titrom boli pripravené zo zásobnej lambda DNA s vysokým titrom, zatiaľ čo členy panela s nižším titrom boli pripravené z klinickej vzorky (CS) s vysokým titrom. Skupina linearity bola navrhnutá tak, aby sa v nej titre oboch zdrojov materiálu prekryvali minimálne o 2 log₁₀. Lineárny rozsah testu **cobas**® HBV sa pohyboval od LLoQ (10,0 IU/ml pre objem vzorky na spracovanie 400 µl) po ULoQ (1,0E+09 IU/ml) a zahŕňal najmenej dva klinicky relevantné limity. Testovalo sa dvanásť replikátov na každú úroveň v EDTA plazme.

Lineárny rozsah testu **cobas**® HBV bol overený pre všetkých osem genotypov (B, C, D, E, F, G, H, precore mutant). Maximálna odchýlka medzi lineárnou regresiou a lepšie vyhovujúcou nelineárnou regresiou bola rovná alebo menšia ako ±0,08 log₁₀.

Analytická špecifickosť

Analytická špecifickosť testu **cobas**® HBV sa hodnotila riedením skupiny patogénov (Tab. 14) s EDTA plazmou pozitívnu na HBV DNA a negatívnu na HBV DNA. Patogény sa pridali do negatívnej EDTA plazmy a testovali s HBV DNA a bez HBV DNA. Negatívne výsledky sa získali s testom **cobas**® HBV pre všetky vzorky patogénov bez cieľa HBV a pozitívne výsledky sa získali pre všetky vzorky patogénov s cieľom HBV. Okrem toho priemerný log₁₀ titer každej z pozitívnych vzoriek HBV obsahujúcich potenciálne krížovo reagujúce organizmy spadol do rozsahu ±0,12 log₁₀ priemerného log₁₀ titra príslušnej pozitívnej injekčne aplikovanej kontroly.

Tab. 14: Patogény testované na krížovú reaktivitu

Vírusy		Baktérie	Kvasinky
Adenovírus typ 5	Vírusy <i>Herpes simplex</i> typu 1 a 2	<i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Candida albicans</i>
Cytomegalovírus	Ludský papillomavírus	<i>Staphylococcus aureus</i>	
Vírus horúčky Dengue typy 1, 2, 3 a 4	Vírus chrípky A		
Vírus Epstein-Barrovej	Vírus encefalitídy Murray Valley		
Vírus FSME (kmeň HYPR)	Vírus encefalitídy St. Louis		
Vírus hepatitídy A	Vírus Varicella-zoster		
Vírus hepatitídy C	Západonílsky vírus		
Vírus ľudskej imunitnej nedostatočnosti 1	Vírus žltej horúčky		
Ľudské T-bunkové lymfotropné vírusy typy 1 a 2	Vírus Zika		
Ľudský herpesvírus typu 6			

Analytická špecifickosť – interferujúce látky

Vysoká hladina potenciálne interferujúcich endogénnych látok triglyceridov (27,9 až 30,1 g/l), konjugovaného bilirubínu (0,18 až 0,22 g/l), nekonjugovaného bilirubínu (0,19 až 0,2 g/l), albumínu (57,8 až 60,6 g/l), hemoglobínu (1,8 až 2,3 g/l) a ľudskej DNA (2 mg/l) vo vzorkách sa testovala na prítomnosť a neprítomnosť HBV DNA. Preukázalo sa, že testované látky neinterferujú s výkonom testu **cobas® HBV**. Okrem toho sa potvrdilo, že prítomnosť markerov autoimunitných ochorení: systémový lupus erythematosus (SLE), reumatoidný faktor (RF) a antinukleárne protilátky (ANA) nespôsobuje žiadnu interferenciu.

Priemerný $\log_{10}$ titer každej z pozitívnych vzoriek HBV obsahujúcich potenciálne interferujúce endogénne látky a markery autoimunitných ochorení spadal do rozsahu $-0,05 \log_{10}$ a $0,07 \log_{10}$ priemerného $\log_{10}$ titra príslušnej pozitívnej injekčne aplikovanej kontroly.

Navyše, zložky liekov, ktoré uvádza Tab. 15, sa testovali trikrát $C_{\max}$ na prítomnosť a neprítomnosť HBV DNA.

Tab. 15: Zložky liekov testované na rušivosť voči kvantifikácii HBV DNA testom cobas® HBV

Trieda lieku	Generický názov lieku	
Imunomodulátory	Peginterferón α -2a	Ribavirín
	Peginterferón α -2b	
Inhibitor vstupu HIV	Maravirok	
Inhibitory HIV integrázy	Elvitegravir/kobicistat	Raltegravir
Inhibitory nenukleozidovej HIV reverznej transkriptázy	Efavirenz	Nevirapín
	Etravirín	Rilpivirín
Inhibitory HIV proteázy	Atazanavir	Nelfinavir
	Darunavir	Ritonavir
	Fosamprenavir	Sakvinavir
	Lopinavir	Tipranavir
Inhibitory HCV proteázy	Boceprevir	Telaprevir
	Simeprevir	
Inhibitory reverznej transkriptázy alebo DNA polymerázy	Abakavir	Ganciklovir
	Aciklovir	Lamivudín
	Adefovir dipivoxil	Sofosbuvir
	Cidofovir	Telbivudín
	Emtricitabín	Tenofovir
	Entekavir	Valganciklovir
	Foscarnet	Zidovudín
Zlúčeniny na liečbu oportúnnych infekcií	Azithromycin	Pyrazinamid
	Klaritromycín	Rifabutín
	Etambutol	Rifampicín
	Fluconazole	Sulfametoxazol
	Isoniazid	Trimetoprim

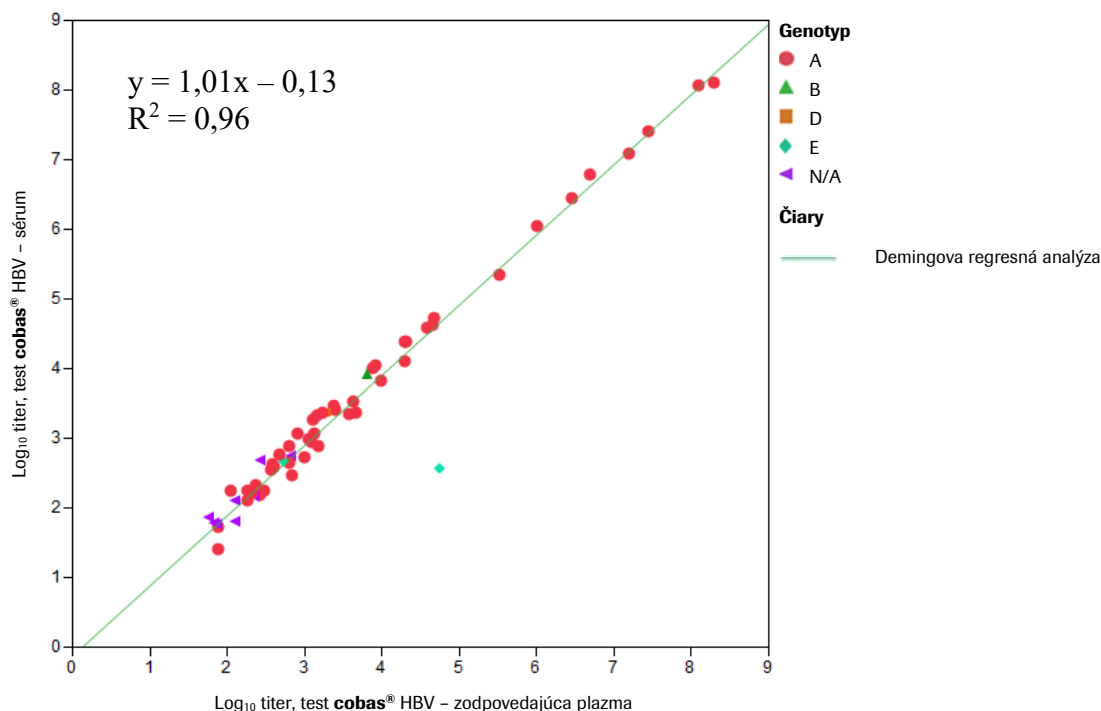
Všetky potenciálne interferujúce zložky liekov sa ukázali ako nerušivé voči účinnosti testu. Negatívne výsledky sa získali s testom **cobas® HBV** pre všetky vzorky bez cieľa HBV a pozitívne výsledky sa získali pre všetky vzorky s cieľom HBV. Navyše priemerný $\log_{10}$ titer každej z pozitívnych vzoriek HBV obsahujúcich potenciálne interferujúce endogénne zložky liekov spadal do rozsahu $-0,02 \log_{10}$ a $0,03 \log_{10}$ priemerného $\log_{10}$ titra príslušnej pozitívnej injekčne aplikovanej kontroly.

Ekvivalencia matrice – EDTA plazma a sérum

Z hľadiska ekvivalencie matrice sa analyzovalo sto devätnásť párových vzoriek EDTA plazmy a séra. Z toho 59 párových vzoriek bolo HBV pozitívnych. HBV pozitívne vzorky pokrývali genotypy A, B, D a E v celom lineárnom rozsahu.

Priemerná odchýlka titrov vzoriek zistená pre zodpovedajúce vzorky EDTA plazmy a séra bola $-0,10 \log_{10}$ (95 % interval spoľahlivosti: $-0,18$; $-0,01$) (Obr. 6).

Obr. 6: Účinnosť ekvivalencie matrice – porovnanie EDTA plazmy a séra



Zlyhanie celého systému

Miera zlyhania celého systému pre test **cobas**® HBV sa stanovila testovaním 100 replikátov EDTA plazmy zameraným na cieľ HBV. Tieto vzorky sa testovali pri cieľovej koncentrácii približne 3-násobku LoD (15,0 IU/ml).

Výsledky tejto štúdie preukázali, že všetky replikáty boli platné a pozitívne na HBV, čo viedlo k 0,0 % miere zlyhania celého systému. Obojstranný 95 % presný interval spoľahlivosti mal v prípade dolného limitu hodnotu 0,0 % a 3,6 % v prípade horného limitu (0,0 %: 3,6 %).

Krížová kontaminácia

Miera krížovej kontaminácie pre test **cobas**® HBV sa stanovila testovaním 230 replikátov vzoriek HBV-negatívnej EDTA plazmy a 235 replikátov vzorky HBV s vysokým titrom pri $1,4E+09$ IU/ml. Celkovo sa uskutočnilo 5 analýz s pozitívnymi a negatívnymi vzorkami pri šachovnicovej konfigurácii.

Všetkých 230 replikátov negatívnych vzoriek bolo platných a detegovaných ako negatívne, čo viedlo k miere krížovej kontaminácie 0,0 % s jednostranným 95 % intervalom spoľahlivosti 1,3 %.

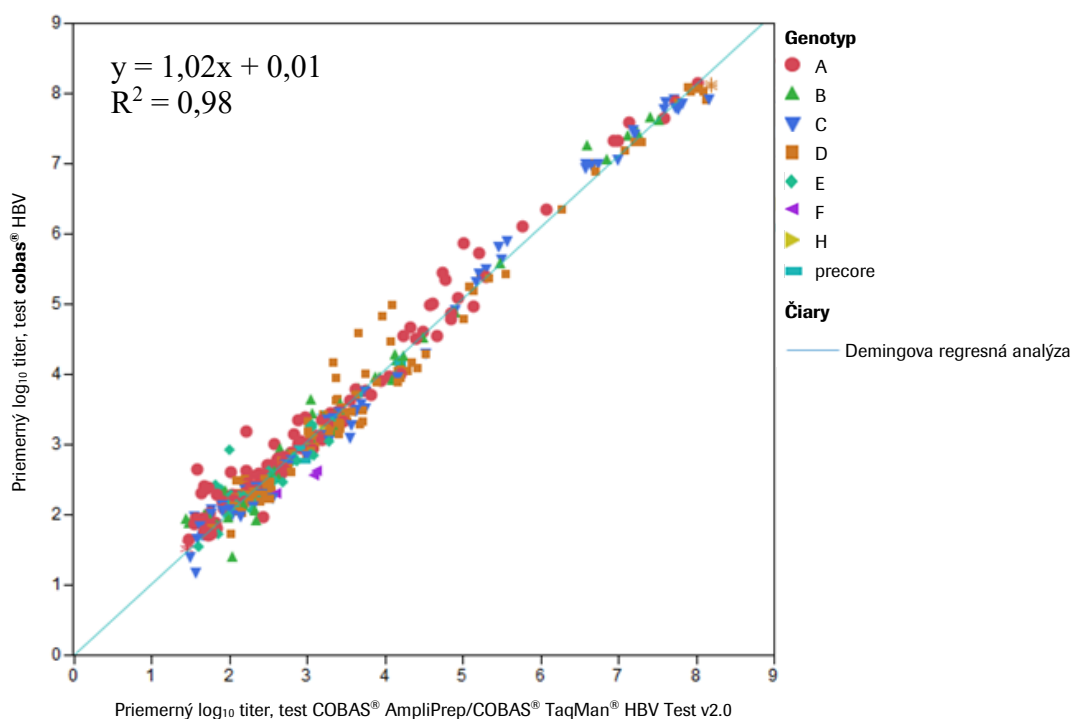
Hodnotenie klinického výkonu

Hodnotenie účinnosti testu cobas® HBV v porovnaní s kvantitatívnym testom COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HBV Quantitative Test, v2.0

Účinnosť testu **cobas® HBV** a kvantitatívneho testu COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HBV Quantitative Test, v2.0 (TaqMan® HBV Test, v2.0) sa porovnávala analýzou sérových vzoriek a vzoriek EDTA plazmy od pacientov infikovaných HBV. Duplicitne bolo analyzovaných celkovo 215 vzoriek EDTA plazmy a 170 vzoriek séra v rámci všetkých genotypov HBV (okrem genotypu G), ktoré boli platné a nachádzali sa v kvantitatívnom rozsahu oboch testov. Bola vykonaná Demingova regresná analýza. Priemerná odchýlka titrov vzoriek testovaných oboma testami bola 0,06 log₁₀ (95 % interval spoľahlivosti: 0,04; 0,09).

Výsledky Demingovej regresie uvádza Obr. 7. Farba predstavuje genotyp.

Obr. 7: Regresná analýza testu cobas® HBV vs. testu TaqMan® HBV Test, v2.0, vzorky EDTA plazmy a séra



Špecifickosť

Špecifickosť testu **cobas® HBV** sa určila analýzou HBV-negatívnych vzoriek EDTA plazmy a séra od jednotlivých darcov. Šesťstopäťnásť jednotlivých vzoriek EDTA plazmy a šesťstotrinásť jednotlivých vzoriek séra (1228 celkových výsledkov) sa testovalo s tromi šaržami reagentov **cobas® HBV**. Šesťstopäťnásť vzoriek EDTA plazmy a šesťstotrinásť vzoriek séra bolo negatívnych na prítomnosť HBV DNA. V analýze skupiny bola špecifickosť testu **cobas® HBV** 100,0 % v plazme aj v sére (jednostranný 95 % interval spoľahlivosti 99,5 %).

Ďalšie informácie

Kľúčové funkcie testu

Typ vzorky	EDTA plazma, sérum	
Objem vzorky na spracovanie	400 alebo 200 µl	
Analytická citlivosť	EDTA plazma: 4,4 IU/ml (400 µl) 7,6 IU/ml (200 µl)	Sérum: 2,8 IU/ml (400 µl) 5,5 IU/ml (200 µl)
Lineárny rozsah	400 µl: 10,0 – 1,0E+09 IU/ml 200 µl: 10,0 – 1,0E+09 IU/ml	
Špecifickosť	100,0 % (jednostranný 95 % interval spoľahlivosti: 99,5 %)	
Zaznamenané genotypy	HBV genotypy A – H, G1896A-precore mutant	

Symbols

Na označenie diagnostických produktov Roche PCR sa používajú nasledujúce symboly.

Tab. 16: Symboly používané na označenie diagnostických produktov Roche PCR

Age/DOB	Vek alebo dátum narodenia		Pomôcka nie je určená na testovanie v blízkosti pacienta	QS IU/PCR	Počet medzinárodných jednotiek QS na PCR; na výpočet výsledkov použite počet medzinárodných jednotiek (IU) QS na PCR.
	Pridávny softvér		Pomôcka nie je určená na samotestovanie	SN	Sériové číslo
Assigned Range [copies/ml]	Priradený rozsah (kópií/ml)		Distribútor (Poznámka: Pod symbolom sa môže uviesť príslušná krajina/oblasť.)	Site	Pracovisko
Assigned Range [IU/mL]	Priradený rozsah (IU/mL)		Nepoužívajte opakovane	Procedure Standard	Štandardná procedúra
EC REP	Autorizované zastúpenie v Európskom spoločenstve		Žena	STERILE EO	Sterilizované etylénoxidom
BARCODE	Dátový list s čiarovým kódom		Určené len na hodnotenie výkonu IVD		Skladovať v tmavom prostredí
LOT	Kód šarže	GTIN	Globálne číslo obchodnej jednotky		Teplotné rozmedzie od do
	Biologické riziká		Dovozca		Testovací definičný súbor
REF	Katalógové číslo	IVD	Diagnostická zdravotnícka pomôcka <i>in vitro</i>		Týmto smerom hore
	Označenie súladu s normami CE: toto zariadenie spĺňa príslušné požiadavky na označenie CE ako diagnostické zdravotnícke zariadenie <i>in vitro</i> .	LLR	Dolný limit stanoveného rozsahu	Procedure UltraSensitive	Ultracitlivá procedúra
Collect Date	Dátum odberu		Muž	UDI	Jedinečná identifikácia pomôcky
	Prečítajte si návod na použitie		Výrobca	ULR	Horný limit stanoveného rozsahu
	Obsah postačuje na <n> testov	CONTROL -	Negatívna kontrola	Urine Fill Line	Čiara naplnenia močom
CONTENT	Obsah súpravy		Nesterilné	Rx Only	USA: Upozornenie: federálny zákon obmedzuje predaj tejto pomôcky lekárom alebo na základe jeho predpisu.
CONTROL	Kontrola		Meno pacienta		Dátum spotreby
	Dátum výroby		Číslo pacienta		
	Pomôcka na testovanie v blízkosti pacienta		Tu stiahnite		
	Pomôcka na samotestovanie	CONTROL +	Pozitívna kontrola		
		QS copies / PCR	Počet QS kópií na PCR reakciu, použite počet QS kópií na PCR reakciu na výpočet výsledkov.		

Technická podpora

Ak potrebujete technickú podporu (pomoc), obráťte sa na miestne zastúpenie:

https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm

Výrobca

Tab. 17: Výrobca

Vyrobené v Spojených štátoch



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany
www.roche.com

Vyrobené v USA

Ochranné známky a patenty

Navštívte stránku <https://diagnostics.roche.com/us/en/about-us/patents>

Autorské práva

©2024 Roche Molecular Systems, Inc.



Referenčné materiály

1. Custer B, Sullivan SD, Hazlet TK, Iloeje U, Veenstra DL, Kowdley KV. Global epidemiology of hepatitis B virus. *J Clin Gastroenterol.* 2004; 38:S158-S168.
2. Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recomm Rep.* 2008;57:1-20.
3. Hu KQ. Hepatitis B virus (HBV) infection in Asian and Pacific Islander Americans (APIAs): how can we do better for this special population? *Am J Gastroenterol.* 2008;103:1824-1833.
4. Dienstag JL. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med.* 2008;359:1486-1500.
5. Liaw YF. Natural history of chronic hepatitis B infection and long-term outcomes under treatment. *Liver Int.* 2009;29Suppl 1:100-107.
6. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol.* 2008;48:335-352.
7. Buy DY, Lai CL, Yuen MF. Natural history of hepatitis-related hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2008;14:1652-1656.
8. Kao JH. Diagnosis of hepatitis B virus infection through serologic and virologic markers. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2008;2:553-562.
9. Yuen MF, Wong DK, Fung J, et al. HBsAg Seroclearance in chronic hepatitis B in Asian patients: replicative level and risk of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2008;135:1192-1199.
10. Tong MJ, Hsien C, Song JJ, et al. Factors associated with progression to hepatocellular carcinoma and to death from liver complications in patients with HBsAg-positive cirrhosis. *Dig Dis Sci.* 2009;54:1337-1346.
11. Belonia EA, Costa J, Gareen IF, et al. National Institutes of Health. Consensus Development Conference Statement: management of hepatitis B. *Ann Intern Med.* 2009; 150:104-110.
12. Longo MC, Berninger MS, Hartley JL. Use of uracil DNA glycosylase to control carry-over contamination in polymerase chain reactions. *Gene.* 1990;93:125-128.
13. Higuchi R, Dollinger G, Walsh PS, Griffith R. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Bio/Technology.* 1992;10:413-417.
14. Heid CA, Stevens J, Livak JK, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Research.* 1996; 6: 986-994.
15. Saldanha J, Gerlich W, Lelie N, et al.; WHO Collaborative Study Group. An international collaborative study to establish a World Health Organization international standard for hepatitis B virus DNA nucleic acid amplification techniques. *Vox Sang.* 2001;80:63-71.
16. Pawlotsky JM, Dusheiko G, Hatzakis A, et al. Virologic monitoring of hepatitis B virus therapy in clinical trials and practice: recommendations for a standardized approach. *Gastroenterology.* 2008;134:405-415.
17. Savva R, McAuley-Hecht K, Brown T, Pearl L. The structural basis of specific base-excision repair by uracil-DNA glycosylase. *Nature.* 1995;373:487-493.
18. Mol CD, Arvai AS, Slupphaug G, et al. Crystal structure and mutational analysis of human uracil-DNA glycosylase: structural basis for specificity and catalysis. *Cell.* 1995;80:869-878.

19. Center for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th ed. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health HHS Publication No. (CDC) 21-1112, revised December 2009.
20. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections. Approved Guideline-Fourth Edition. CLSI Document M29-A4; Wayne, PA; CLSI, 2014.

Revízia dokumentu

Informácie o revízii dokumentu	
Doc Rev. 7.0 02/2024	Informácie o nebezpečenstvách súpravy Lysis Kit 2 boli aktualizované. Aktualizácia strany so symbolom harmonizácie. Bola pridaná časť Technická podpora. Aktualizácia podľa aktuálnych ekonomických operátorov. Aktualizovaná časť Ochranné známky a patenty vrátane odkazu. Pridaná informácia o krajine pôvodu. Aktualizované označenie cobas®. Doplnený symbol Rx Only. V prípade akýchkoľvek otázok sa obráťte na miestneho zástupcu spoločnosti Roche.
Doc Rev. 8.0 08/2024	Aktualizácia informácií o nebezpečenstvách týkajúcich sa súprav vymývacieho pufra. Odstránený symbol Rx Only z prednej strany. Aktualizácia strany so symbolom harmonizácie. V prípade akýchkoľvek otázok sa obráťte na miestneho zástupcu spoločnosti Roche.
Doc Rev. 9.0 10/2024	Revidované v súlade s požiadavkami nariadenia o diagnostických zdravotníckych pomôckach <i>in vitro</i> (IVDR). Pridanie kódu NIBSC pre medzinárodný štandard WHO. Spresnenie oblasti väzby primeru. Pridanie časti „Hodnotenie klinického výkonu“. Pridanie zamýšľaného použitia pre súpravu kontroly cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit. V prípade akýchkoľvek otázok sa obráťte na miestneho zástupcu spoločnosti Roche.

Súhrn hlásení týkajúcich sa bezpečnosti a výkonu môžete nájsť pomocou odkazu:

<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>