



SEELER & DR. FELLMETH
NOTARE

КОПИЯ

NOTARE SEELER & DR. FELLMETH · Q7, 23 · 68161 MANNHEIM

Beglaubigte Ablichtung

Die Übereinstimmung nachstehender Fotokopie mit der vorgelegten Urschrift wird
hiermit beglaubigt.

Mannheim, den 05. JULI 2019

Rolf Glenz,

Notarvertreter der Notarin

Claudia Seeler in Mannheim



ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

(INSTRUCTION FOR USE)

НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ

Набор реагентов для количественного определения ДНК вируса гепатита В в образцах плазмы и сыворотки крови человека методом амплификации нуклеиновых кислот на системе модульной cobas 4800 (cobas HBV/c4800 HBV AMP/DET)

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany
(«Рош Диагностикас ГмбХ», Германия)

АДРЕС МЕСТА ПРОИЗВОДСТВА

Roche Molecular Systems, Inc.
1080 U.S. Highway 202 South, Branchburg, New Jersey 08876, USA

Уполномоченный представитель на территории Российской Федерации:
ООО «Рош Диагностика Рус», юридический адрес: 107031, Москва, Трубная площадь, д.2

Approved by

Roche Diagnostics GmbH

Date: 04 July 2019



Andrea Weber
Manager Global Regulatory Affairs

Stamp Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Straße 116
D-68305 Mannheim

2019

Roche Diagnostics GmbH; Sandhofer Strasse 116; D-68305 Mannheim; Telefon +49-621-759-0; Telefax +49-621-759-2890

Sitz der Gesellschaft: Mannheim - Registergericht: AG Mannheim HRB 3962 - Geschäftsführung: Dr. Ursula Redeker, Sprecherin; Andreas Schmitz - Aufsichtsratsvorsitzender: Dr. Severin Schwan



cobas[®] HBV

Количественный тест для определения нуклеиновых кислот в системе cobas[®] 4800 System

Для диагностики in vitro

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

Содержание

Назначение

Описание теста

Введение 4

Обоснование необходимости тестирования ВГВ..... 5

Принципы теста 5

Процедуры, лежащие в основе теста..... 5

Реагенты и материалы

Реагенты 7

Хранение реагентов и правила работы с ними 12

Необходимые дополнительные материалы 12

Необходимое оборудование и программное обеспечение, не включенное в поставку 13

Поддерживаемые пробирки для образцов 13

Меры предосторожности и правила работы с реагентами

Меры предосторожности 14

Надлежащая лабораторная практика 15

Обращение с реагентами 15

Контаминация 15

Целостность 16

Утилизация 16

Разлив жидкости и очистка..... 16

Сбор, транспортировка и хранение образцов 17

 Сбор образцов..... 17

 Транспортировка, хранение и стабильность образцов 17

Инструкция по работе с набором

Постановка теста..... 18

 Объем обрабатываемого образца 18

 Объем постановки..... 18

 Рабочий процесс 19

Результаты

Контроль качества и валидности результатов 22

Интерпретация результатов для контролей..... 22

Интерпретация результатов..... 23

Список сигнальных сообщений для результатов 24

Ограничения процедуры..... 25

Результаты неклинических испытаний теста

Основные характеристики набора 26

 Предел обнаружения (LoD) 26

 Международный стандарт ВОЗ 26

 Линейный диапазон 28

 Внутрилабораторная воспроизводимость 30

 Верификация генотипов 32

 Специфичность 33

 Аналитическая специфичность 33

 Аналитическая специфичность: интерферирующие вещества 34

 Корреляция методов 35

 Эквивалентность типов образца — плазма с ЭДТА и сыворотка крови 36

 Системные нарушения 36

 Перекрестная контаминация 36

Дополнительная информация

Основные характеристики теста 37

Условные обозначения 38

Производитель и распространители 39

Товарные знаки и патенты 39

Авторское право 39

Литература 40

Редакция документа 41

Назначение

Тест cobas® HBV является тестом *in vitro*, основанным на амплификации нуклеиновых кислот, для количественного определения ДНК вируса гепатита В (ВГВ) в образцах человеческой плазмы с ЭДТА или сыворотки крови, полученных от инфицированных ВГВ лиц.

Данный тест предназначен для помощи при наблюдении пациентов с хронической ВГВ-инфекцией, получающих противовирусную терапию. Тест может использоваться для определения исходных уровней ДНК ВГВ, а также уровней во время лечения для оценки ответа на лечение. Результаты теста cobas® HBV необходимо интерпретировать в контексте всех клинических и лабораторных данных.

Описание теста

Введение

Вирус гепатита В (ВГВ) является одним из нескольких вирусов, вызывающих вирусный гепатит. Свыше 2 миллиардов людей в мире инфицированы ВГВ и более 350 миллионов человек являются хроническими носителями данного вируса ¹. ВГВ является ведущей причиной заболеваний печени в Соединенных Штатах Америки (США), несмотря на снижение частоты острой инфекции в результате вакцинации и внедрения универсальных мер предосторожности при использовании игл ². В США инфицировано ВГВ в среднем от 0,3 % до 0,5 % населения, при этом от 47 % до 70 % случаев определяются у людей, родившихся вне США ². Кроме того, целевые скрининговые исследования показали, что в определенных группах иммигрантов, имеющих повышенный риск, распространенность инфекции превышает 15 % ³. Пациенты с хронической ВГВ-инфекцией характеризуются высоким риском развития осложнений, включая хронический гепатит, цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному ^{4,7}. Серологические маркеры часто используются в качестве диагностических и прогностических индикаторов острой или хронической ВГВ-инфекции ⁸. В настоящее время Центр по контролю и профилактике заболеваний США расширил рекомендации по стандартному скринингу у лиц с высоким риском инфицирования, включив в них скрининг групп населения, в которых поверхностный антиген ВГВ (HBsAg) встречается с частотой выше 2 %, таких как люди из эндемичных регионов мира (например, Азии и Африки), мужчины, имеющие секс с мужчинами, и потребители инъекционных наркотиков ².

Более распространенным маркером ВГВ-инфекции является наличие HbsAg ⁸. Несмотря на то что у носителей возможно исчезновение HBsAg и появление антител к HBsAg, у них сохраняется риск серьезных осложнений со стороны печени в дальнейшем ^{9,10}. HBe-антиген (HBeAg) обычно используется в качестве дополнительного маркера, который указывает на активную репликацию ВГВ, связанную с прогрессирующим заболеванием печени. Сохранение HBeAg свидетельствует о повышенном риске развития конечной стадии заболевания печени ^{9,10}. Различные штаммы ВГВ, возникшие в результате реассортиментов, могут утрачивать способность продуцировать HBeAg даже при острой инфекции, что ограничивает использование данного маркера для мониторинга прогрессирования заболевания ⁷.

Обоснование необходимости тестирования ВГВ

Количество ДНК ВГВ в плазме с ЭДТА и сыворотке крови может определяться с помощью методов, основанных на амплификации нуклеиновых кислот, например ПЦР^{11–14}. Несколько ключевых руководств рекомендуют для количественного определения ДНК ВГВ использовать метод ПЦР в реальном времени, главным образом вследствие повышенной чувствительности и более широкого линейного диапазона^{15,16}.

Принципы теста

Тест cobas® HBV является количественным тестом для определения нуклеиновых кислот, выполняемым в системе cobas® 4800 System. Тест cobas® HBV обеспечивает выявление и количественный анализ ДНК ВГВ в образцах плазмы с ЭДТА и сыворотки от инфицированных пациентов. Зонды применяются для детекции и количественного определения, но не дифференциации генотипов ВГВ А, В, С, D, Е, F, G и H и преобладающего мутанта пресоре. Определение вирусной нагрузки проводится относительно количественного стандарта ДНК фага лямбда (DNA QS), который вносится в каждый образец во время пробоподготовки. DNA QS также работает как внутренний контроль для мониторинга всего процесса пробоподготовки и амплификации в ПЦР. Также в тесте применяются три внешних контроля: положительный высокотитражный, положительный низкотитражный и отрицательный.

Процедуры, лежащие в основе теста

Тест cobas® HBV основан на полностью автоматизированной пробоподготовке (выделении и очистке нуклеиновых кислот) с последующей амплификацией в ПЦР и детекцией. Система cobas® 4800 System состоит из прибора cobas x 480 и анализатора cobas z 480. Автоматизированное управление данными осуществляется в программе cobas® 4800, которая выдает результаты всех тестов как «мишень не выявлена», «< LLoQ (ниже предела количественного определения)», «> ULoQ (выше предела количественного определения)» или «ДНК ВГВ выявлена, концентрация в линейном диапазоне $LLoQ \leq x \leq ULoQ$ ». Результаты можно просматривать непосредственно на экране системы, экспортировать и распечатывать в виде отчета.

Нуклеиновые кислоты образцов пациентов, внешних контролей и вносимых молекул ДНК фага лямбда (DNA QS) выделяются одновременно. Вирусные нуклеиновые кислоты освобождаются в результате внесения в образец протеазы и лизирующего реагента. Освободившиеся нуклеиновые кислоты связываются с кремниевой поверхностью внесенных в образец магнитных стеклянных частиц. Несвязавшиеся вещества и примеси, например денатурировавшие белки, клеточный дебрис, потенциальные ингибиторы ПЦР, удаляются на последующих этапах отмытки от реагентов, и очищенная нуклеиновая кислота элюируется со стеклянных частиц буфером для элюции при повышенных температурах.

Избирательная амплификация нуклеиновой кислоты-мишени из клинического образца достигается благодаря использованию прямого и обратного праймеров, подобранных к высококонсервативным участкам генома ВГВ. Избирательная амплификация DNA QS достигается благодаря использованию специфичных прямого и обратного праймеров, не имеющих гомологии с геномом ВГВ. Термостабильный фермент ДНК-полимераза используется для ПЦР-амплификации. В состав мастермикса вместо трифосфата дезокситимидина (dTTP) входит трифосфат дезоксиуридина (dUTP), который встраивается во вновь синтезируемые цепи ДНК (ампликон)^{14, 17, 18}. Любые контаминирующие ампликоны из предыдущих постановок ПЦР разрушаются ферментом AmpErase, входящим в состав мастермикса для ПЦР, перед первым этапом денатурации в ПЦР. Фермент AmpErase катализирует удаление урацила из ДНК, однако он неактивен в отношении природной ДНК, не содержащей урацил. Вновь синтезируемые при ПЦР ампликоны не разрушаются, поскольку фермент AmpErase инактивируется при температурах отжига праймеров и денатурации в ПЦР.

Мастермикс теста cobas® HBV содержит зонды для детекции последовательностей-мишеней ВГВ и нуклеиновой кислоты КС, соответственно. Каждый зонд, специфичный для ВГВ и DNA QS, мечен одним из двух флуоресцентных красителей, действующих как репортерный краситель. Каждый зонд также несет второй краситель, который является гасителем. Сигналы от двух репортерных красителей измеряются при специфичной для каждого красителя длине волны, что обеспечивает одновременную детекцию и дифференциацию амплифицированных мишеней ВГВ и DNA QS ^{12,13}. При несвязывании с последовательностью-мишенью флуоресцентный сигнал интактного зонда подавляется гасителем. Во время амплификации зонды гибридизуются со специфичными одноцепочечными молекулами ДНК и разрушаются вследствие 5'-3' нуклеазной активности ДНК-полимеразы. Это приводит к разделению репортерного и гасящего красителей и, как следствие, генерированию флуоресцентного сигнала. На каждом цикле ПЦР увеличивается количество разрушенных зондов и происходит кумулятивный рост сигнала от репортерного красителя.

Поскольку сигналы от двух специфичных репортерных красителей измеряются при разных длинах волн, происходит одновременная детекция и дифференциация амплифицированных мишеней ВГВ и DNA QS.

Реагенты и материалы

Реагенты

Все неоткрытые емкости с реагентами и контролями должны храниться согласно рекомендациям в табл. Хранение реагентов и правила работы с ними.

Набор	Реагенты и их состав	Количество в наборе	Маркировка безопасности и предупреждения *
cobas® HBV 120 тестов (P/N: 06979564190)	MMX R1 (cobas® мастермикс реагент 1) Ацетат марганца, гидроксид калия, < 0,1 % азид натрия	10 × 1,75 мл	Нет
	HBV MMX R2 (cobas® HBV мастермикс реагент 2) Трициновый буфер, ацетат калия, 18 % диметилсульфоксид, глицерин, < 0,1 % Tween 20, ЭДТА, < 0,12 % dATP, dCTP, dGTP, dUTP, < 0,01 % прямые и обратные праймеры для ВГВ, < 0,01 % прямой и обратный праймеры для количественного стандарта, < 0,01 % меченные флуоресцентным красителем олигонуклеотидные зонды для ВГВ и количественного стандарта, < 0,01 % олигонуклеотидный аптамер, < 0,01 % Z05D ДНК-полимераза (бактериальная), < 0,01 % фермент AmpErase (урацил-N-гликозилаза) (бактериальный), < 0,1 % азид натрия	10 × 0,5 мл	Нет
	DNA QS (cobas® HBV количественный стандарт ДНК) Трис буфер, < 0,05 % ЭДТА, < 0,001 % не относящийся к ВГВ конструктор ДНК, содержащий не относящиеся к ВГВ специфичные сайты посадки праймеров и зонда (неинфекционная ДНК), < 0,002 % поли-гА РНК (синтетическая), < 0,1 % азид натрия	10 × 1,75 мл	Нет

Набор	Реагенты и их состав	Количество в наборе	Маркировка безопасности и предупреждения *
Набор контролей cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit 10 комплектов (P/N: 06979572190)	HBV/HCV/HIV-1 L(+) C (низкотитражный положительный контроль cobas® HBV/HCV/HIV-1) < 0,001 % синтетическая (защищенная) РНК ВИЧ-1 группы М в оболочечном белке бактериофага MS2, < 0,001 % синтетическая (плазмидная) ДНК ВГВ в оболочечном белке бактериофага Лямбда, < 0,001 % синтетическая (защищенная) РНК ВГС в оболочечном белке бактериофага MS2, нормальная человеческая плазма, нереактивная в лицензированных тестах на антитела к ВИЧ-1/2, антитела к ВГС, HBsAg, антитела к HBc; негативная по РНК ВИЧ-1, РНК ВИЧ-2, РНК ВГС и ДНК ВГВ при тестировании методом ПЦР. 0,1 % консервант ProClin® 300	10 × 0,75 мл	  Внимание H317 При контакте с кожей может вызывать аллергическую реакцию. P261 Избегать вдыхания пыли/дыма/газа/тумана/паров/аэрозолей. P272 Не выносить загрязненную одежду с рабочего места. P280 Использовать защитные перчатки. P333 + P313 При раздражении кожи или появлении сыпи: обратиться к врачу. P362 + P364 Снять загрязненную одежду и выстирать ее перед использованием. P501 Утилизировать содержимое/контейнер в специализированном центре.
	HBV/HCV/HIV-1 H(+) C (высокотитражный положительный контроль cobas® HBV/HCV/HIV-1) < 0,001 % синтетическая (защищенная) РНК ВИЧ-1 группы М в оболочечном белке бактериофага MS2, < 0,001 % синтетическая (плазмидная) ДНК ВГВ в оболочечном белке бактериофага Лямбда, < 0,001 % синтетическая (защищенная) РНК ВГС в оболочечном белке бактериофага MS2, нормальная человеческая плазма, нереактивная в лицензированных тестах на антитела к ВИЧ-1/2, антитела к ВГС, HBsAg, антитела к HBc; негативная по РНК ВИЧ-1, РНК ВИЧ-2, РНК ВГС и ДНК ВГВ при тестировании методом ПЦР. 0,1 % консервант ProClin® 300	10 × 0,75 мл	Смесь 55965-84-9: 5-хлоро-2-метил-4-изотиазолин-3-он [ЕС № 247-500-7] и 2-метил-2Н-изотиазол-3-он [ЕС № 220-239-6] (3:1)
	(-) C (cobas® отрицательный контроль) Нормальная человеческая плазма, нереактивная в лицензированных тестах на антитела к ВИЧ-1/2, антитела к ВГС, HBsAg, антитела к HBc; негативная по РНК ВИЧ-1, РНК ВИЧ-2, РНК ВГС и ДНК ВГВ при тестировании методом ПЦР. < 0,1 % консервант ProClin® 300	10 × 0,75 мл	

Набор	Реагенты и их состав	Количество в наборе	Маркировка безопасности и предупреждения *
Набор для пробоподготовки cobas® 4800 System Sample Preparation Kit 2 240 тестов (P/N: 06979513190)	MGP 2 (cobas® 4800 MGP реагент 2) Магнитные стеклянные частицы, трис буфер, 0,1 % метил-4-гидроксibenзоат, < 0,1 % азид натрия	10 × 8 мл	Нет
	EB 2 (буфер для элюции cobas® 4800 Elution Buffer 2) Трис буфер, 0,2 % метил-4-гидроксibenзоат	10 × 17 мл	
Набор для пробоподготовки cobas® 4800 System Sample Preparation Kit 2 960 тестов (P/N: 06979521190)	MGP 2 (cobas® 4800 MGP реагент 2) Магнитные стеклянные частицы, трис буфер, 0,1 % метил-4-гидроксibenзоат, < 0,1 % азид натрия	10 × 16 мл	Нет
	EB 2 (буфер для элюции cobas® 4800 Elution Buffer 2) Трис буфер, 0,2 % метил-4-гидроксibenзоат	10 × 17 мл	
Реагент для промывки cobas® 4800 System Wash Buffer Kit 240 тестов (P/N: 05235863190)	WB Дигидрат цитрата натрия, 0,05 % N-метилизотиазолон HCl	10 × 55 мл	Нет
Реагент для промывки cobas® 4800 System Wash Buffer Kit 960 тестов (P/N: 05235871190)	WB Дигидрат цитрата натрия, 0,05 % N-метилизотиазолон HCl	10 × 200 мл	Нет
Дилуэнт для образцов cobas® 4800 System Specimen Diluent 2 240 тестов (P/N: 06979556190)	SD 2 Трис буфер, 0,1 % метил-4-гидроксibenзоат, < 0,1 % азид натрия	10 × 8 мл	Нет

Набор	Реагенты и их состав	Количество ■ наборе	Маркировка безопасности и предупреждения *
Лизирующий реагент cobas® 4800 System Lysis Kit 2 240 тестов (P/N: 06979530190)	P 2 (cobas® 4800 протеаза 2) Трис буфер, < 0,05 % ЭДТА, хлорид кальция, ацетат кальция, 8 % (м/о) протеаза	10 × 1,0 мл	 Опасно H302+H332 Вредно при проглатывании или вдыхании. H315 При попадании на кожу вызывает раздражение. H318 При попадании в глаза вызывает необратимые последствия. H334 При вдыхании может вызвать аллергическую реакцию (астму или затрудненное дыхание). H412 Вредно для водной флоры и фауны с долгосрочными последствиями. EUN032 При контакте с кислотой выделяет особо токсичный газ. P261 Избегать вдыхания пыли/дыма/ газа/тумана/паров/аэрозолей. P280 Использовать перчатки и средства для защиты глаз/лица. P284 Пользоваться средствами защиты органов дыхания. P305 + P351 + P338 + P310 ПРИ ПОПАДАНИИ В ГЛАЗА: осторожно промыть глаза водой в течение нескольких минут. Снять контактные линзы, если вы пользуетесь ими и если это легко сделать. Продолжить промывание глаз. Немедленно обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу-специалисту/ терапевту. P342 + P311 При появлении респираторных симптомов: обратиться ■ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или ■ врачу-специалисту/терапевту. P362 + P364 Снять загрязненную одежду и выстирать ее перед использованием.
	LYS 2 (лизирующий реагент cobas® 4800 Lysis Buffer 2) 43% (м/м) гуанидин тиоцианат, 5 % (м/о) полидоканол, 2 % (м/о) дитиотреитол, дигидрат цитрата натрия	10 × 27 мл	

Набор	Реагенты и их состав	Количество в наборе	Маркировка безопасности и предупреждения *
Лизирующий реагент cobas® 4800 System Lysis Kit 2 960 тестов (P/N: 06979548190)	P 2 (cobas® 4800 протеаза 2) Трис буфер, < 0,05 % ЭДТА, хлорид кальция, ацетат кальция, 8 % (м/о) протеаза	10 × 1,0 мл	 Опасно H302+H332 Вредно при проглатывании или вдыхании. H315 При попадании на кожу вызывает раздражение. H318 При попадании в глаза вызывает необратимые последствия. H334 При вдыхании может вызвать аллергическую реакцию (астму или затрудненное дыхание). H412 Вредно для водной флоры и фауны с долгосрочными последствиями.
	LYS 2 Лизирующий реагент cobas® 4800 Lysis Buffer 2) 43% (м/м) гуанидин тиоцианат, 5 % (м/о) полидоканол, 2 % (м/о) дитиотреитол, дигидрат цитрата натрия	10 × 84 мл	EUN032 При контакте с кислотой выделяет особо токсичный газ. P261 Избегать вдыхания пыли/дыма/газа/тумана/паров/аэрозолей. P280 Использовать перчатки и средства для защиты глаз/лица. P284 Пользоваться средствами защиты органов дыхания. P305 + P351 + P338 + P310 ПРИ ПОПАДАНИИ В ГЛАЗА: осторожно промыть глаза водой в течение нескольких минут. Снять контактные линзы, если вы пользуетесь ими и если это легко сделать. Продолжить промывание глаз. Немедленно обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу-специалисту/терапевту. P342 + P311 При появлении респираторных симптомов: обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу-специалисту/терапевту. P362 + P364 Снять загрязненную одежду и выстирать ее перед использованием.

* Маркировка безопасности продукта соответствует рекомендациям EU GHS.

Хранение реагентов и правила работы с ними

Реагент	Температура хранения	Длительность хранения
cobas® HBV	2–8 °C	Стабилен до истечения указанного срока годности.
Набор контролей cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit	2–8 °C	Стабилен до истечения указанного срока годности.
Набор для пробоподготовки cobas® 4800 System Sample Preparation Kit 2	2–8 °C	Стабилен до истечения указанного срока годности.
Реагент для промывки cobas® 4800 System Wash Buffer Kit	15–25 °C	Стабилен до истечения указанного срока годности.
Дилуент для образцов cobas® 4800 System Specimen Diluent 2	2–8 °C	Стабилен до истечения указанного срока годности.
Лизирующий реагент cobas® 4800 System Lysis Kit 2	2–8 °C	Стабилен до истечения указанного срока годности.

Реагенты не замораживать.

Необходимые дополнительные материалы

Материалы	P/N
Планшет cobas® 4800 System Extraction (глубоколуночный) 2,0 мл	06884008001
Планшет cobas® 4800 System AD (микропланшет) 0,3 мл	05232724001
Аппликатор для заклеивающей пленки	04900383001
CORE наконечники, 1000 мкл, 96 шт. в штативе	04639642001
Резервуар для реагентов, 200 мл	05232759001
Резервуар для реагентов, 50 мл	05232732001
Штатив на 24 позиции	04639502001
Штатив на 32 позиции	04639529001
Пакет для твердых отходов	05530873001 (малый) или 04691989001 (большой)
Пластиковый рукав Hamilton STAR	04639669001
Лабораторные перчатки, без талька	Любые одноразовые перчатки без талька.
Вортекс (на одну пробирку)	Любой вортекс.
Центрифуга с бакет-ротором, минимальная RCF 1500	Любая соответствующая центрифуга.

За дополнительной информацией о приобретаемых отдельно материалах обратитесь в местное представительство компании Roche.

Необходимое оборудование и программное обеспечение, не включенное в поставку

Необходимое оборудование и программное обеспечение, не включенное в поставку
Система cobas® 4800 System Прибор cobas x 480 Анализатор cobas z 480 Управляющий компьютер
Программа cobas® 4800 System Application Software (Core) 2.2.0 или более поздней версии
Программа cobas® 4800 System cobas® HBV AP 1.1.0 или более поздней версии

Примечание. Обратитесь в местное представительство компании Roche за подробным списком штативов для образцов, штативов для наконечников, штативов для реагентов и штативов с планшетами, подходящих приборам.

Поддерживаемые пробирки для образцов

С тестом можно использовать применяемые в общей практике первичные и вторичные пробирки.

Поддерживаются следующие пробирки для образцов:

Первичные пробирки

Номинальный диаметр (мм)	Объем образца — обработанной (центрифугированной) цельной крови		Добавка (консервант)	
	400 мкл обрабатываемого объема	200 мкл обрабатываемого объема	Плазма с ЭДТА	Сыворотка крови
11–14	1800 мкл и более	1000 мкл и более	С гелем или без геля	Без геля
14,5-16	Более 4000 мкл	Более 4000 мкл	С гелем или без геля	Без геля

Для получения информации о заказе определенных пробирок для образцов и о минимальных объемах образцов для определенных первичных пробирок свяжитесь с местным представительством компании Roche.

Вторичные пробирки

Номинальный диаметр (мм)	Объем образца	
	400 мкл обрабатываемого объема	200 мкл обрабатываемого объема
11-16	1000 мкл и более (минимальный объем определенных вторичных пробирок — менее 1000 мкл)	750 мкл и более (минимальный объем определенных вторичных пробирок — менее 750 мкл)

Для получения информации о заказе определенных пробирок для образцов и о минимальных объемах образцов для определенных вторичных пробирок свяжитесь с местным представительством компании Roche.

Меры предосторожности и правила работы с реагентами

Меры предосторожности

Как и при выполнении любой процедуры, соблюдение правил надлежащей лабораторной практики является условием качественного выполнения данного теста. Вследствие высокой аналитической чувствительности теста необходимо тщательно оберегать от контаминации реагенты, образцы и амплификационные смеси.

- Только для диагностики *in vitro*.
- Тест **cobas® HBV** не валидирован для использования в качестве скринингового теста на наличие ВГВ в крови и ее продуктах.
- Все образцы нужно рассматривать как потенциально инфекционные и соблюдать при работе с ними правила биологической безопасности, приведенные в документах Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories и CLSI Document M29-A4 ^{19,20}. Только персонал, обученный работе с биологически опасными материалами, а также работе с тестом **cobas® HBV** и системой **cobas® 4800 System**, может выполнять данную процедуру.
- Все материалы человеческого происхождения должны рассматриваться как потенциально инфекционные, работать с ними нужно с соблюдением стандартных мер предосторожности.
- Набор контролей **cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit** содержит плазму, полученную из человеческой крови. Источник был протестирован в лицензированных тест-системах для выявления антител и оказался нереактивным по антителам к ВГС, антителам к ВИЧ-1/2, антителам к HBsAg и антителам к HBe. Тестирование методом ПЦР также подтвердило отсутствие РНК ВИЧ-1, РНК ВИЧ-2, РНК ВГС и ДНК ВГВ. Ни один из известных методов не может обеспечить полную гарантию отсутствия инфекционных агентов в продуктах крови человека.
- Не допускайте контакта МГР с источниками магнитного поля.
- **Не замораживайте цельную кровь и другие образцы, находящиеся в первичных пробирках.**
- Для оптимального выполнения теста используйте только входящие в состав системы или рекомендованные для нее производителем расходные материалы.
- Паспорта безопасности материалов (SDS) доступны по запросу в вашем региональном представительстве компании Roche.
- Внимательно следуйте рекомендациям и инструкциям для корректного проведения теста. Любое отклонение от инструкции может повлиять на результаты теста.
- Ложноположительные результаты могут быть получены при отсутствии адекватного контроля перекрестных контаминаций при работе с образцами.
- Дополнительные предупреждения и сведения о мерах предосторожности и процедурах по снижению риска контаминации при работе с прибором **cobas x 480** или анализатором **cobas z 480** приведены в поддержке пользователя системы **cobas® 4800 System**. При подозрении на контаминацию выполните процедуры по очистке и еженедельному обслуживанию согласно инструкциям в поддержке пользователя системы **cobas® 4800 System**.

Примечание. Специальные инструкции приведены в разделе «Сбор, транспортировка и хранение образцов».

Надлежащая лабораторная практика

- Не пипетируйте ртом.
- Не ешьте, не пейте и не курите в рабочих лабораторных помещениях.
- Тщательно мойте руки после работы с образцами и компонентами набора и после снятия лабораторных перчаток.
- Работайте с любыми реагентами в лабораторных перчатках, лабораторном халате и средствах для защиты глаз. Избегайте попадания данных материалов в глаза, на кожу или слизистые оболочки. При попадании немедленно промойте большим количеством воды. В противном случае могут возникнуть ожоги. При разлитии реагентов залейте их водой, затем вытрите насухо.
- Тщательно очищайте и дезинфицируйте все рабочие поверхности свежеприготовленным 0,5%-м раствором гипохлорита натрия в дистиллированной или деионизованной воде (разведите бытовую хлорку в соотношении 1:10), затем протирайте их 70%-м этанолом.
- Поддерживайте температуру воздуха в лаборатории согласно характеристикам внешней среды, указанным в поддержке пользователя системы cobas® 4800 System.

Обращение с реагентами

- Работайте со всеми реагентами, контролями и образцами в соответствии с требованиями надлежащей лабораторной практики для предотвращения перекрестной контаминации образцов и контролей.
- Перед началом работы осмотрите все пробирки и флаконы с реагентами и убедитесь в отсутствии протекания. При наличии протечки не используйте данный материал для постановки теста.
- Лизирующий реагент cobas® 4800 Lysis Buffer 2 содержит гуанидин тиоцианат — потенциально опасное вещество. Не допускайте попадания реагента на кожу, в глаза, на слизистые оболочки. В случае попадания немедленно смойте большим количеством воды; в противном случае может возникнуть ожог.
- Реагенты теста cobas® HBV, набор для пробоподготовки cobas® 4800 Sample Preparation Kit 2 и дилуэнт для образцов cobas® 4800 System Specimen Diluent 2 содержат в качестве консерванта азид натрия. Не допускайте попадания реагента на кожу, в глаза, на слизистые оболочки. В случае попадания немедленно смойте большим количеством воды; в противном случае может возникнуть ожог. При проливе этих реагентов залейте их водой и затем вытрите.
- Не допускайте контакта лизирующего реагента cobas® 4800 Lysis Buffer 2, содержащего гуанидин тиоцианат, с раствором гипохлорита натрия (хлорки). Данная смесь может выделять высокотоксичный газ.

Контаминация

- Для предотвращения контаминации необходимо работать в одноразовых лабораторных перчатках и менять их при переходе от работы с образцами к работе с реагентами теста cobas® HBV. Не допускайте контаминации перчаток при работе с образцами и контролями. Работайте с образцами и реагентами из наборов в лабораторных перчатках, лабораторном халате и средствах для защиты глаз.
- Не допускайте микробную и рибонуклеазную контаминацию реагентов.
- Перекрестная контаминация, допущенная при работе с образцами, может привести к ложноположительным результатам.

Целостность

- Не используйте набор по истечении срока годности.
- Не объединяйте реагенты.
- Не используйте одноразовые материалы с истекшим сроком годности.
- Все одноразовые материалы предназначены для однократного использования. Не используйте их повторно.
- Все оборудование должно эксплуатироваться в соответствии с инструкциями производителя.

Утилизация

- Реагенты теста cobas® HBV, набор для пробоподготовки cobas® 4800 System Sample Preparation Kit 2 и дилуэнт для образцов cobas® 4800 System Specimen Diluent 2 содержат азид натрия (см. раздел **Меры предосторожности**). Азид натрия может вступать в реакцию со свинцом и медью, которые содержатся в трубах канализации, что приводит к образованию взрывоопасных азидов. При сливе отходов, содержащих азид натрия, в лабораторную раковину смывайте их большим количеством холодной воды, чтобы предотвратить образование азидов.
- Утилизируйте неиспользованные реагенты и отходы в соответствии с государственными, федеральными и региональными правилами.

Примечание. При утилизации жидких отходов следуйте инструкциям поддержки пользователя системы cobas® 4800 System.

Разлив жидкости и очистка

- Лизирующий реагент cobas® 4800 Lysis Buffer 2 содержит гуанидин тиоцианат. При разливе жидкости, содержащей гуанидин тиоцианат, обработайте поверхность лабораторным моющим средством и водой. Если разлитая жидкость содержит потенциально инфекционный материал, СНАЧАЛА обработайте поверхность лабораторным моющим средством и водой, затем 0,5%-м раствором гипохлорита натрия.
- Если разлив произошел в приборе cobas x 480, выполните очистку, следуя инструкциям поддержки пользователя системы cobas® 4800 System.
- Не используйте раствор гипохлорита натрия (хлорку) для очистки прибора cobas x 480 или анализатора cobas z 480. Проводите очистку прибора cobas x 480 и анализатора cobas z 480 в соответствии с процедурами, описанными в поддержке пользователя системы cobas® 4800 System.

Сбор, транспортировка и хранение образцов

Примечание. *Работайте со всеми образцами как с потенциально инфекционными материалами.*

Храните все образцы при рекомендованных температурах.

Стабильность образцов снижается при повышенных температурах.

При работе с замороженными образцами во вторичных пробирках поместите образцы в условия комнатной температуры (15–30 °C) до полного оттаивания, затем недолго перемешайте (например, на вортексе в течение 3–5 с) и осадите в центрифуге весь объем образца на дне пробирки.

Сбор образцов

Кровь должна быть собрана в пробирки для отделения сыворотки SST™, пробирки для отделения плазмы BD Vacutainer® PPT™ для молекулярной диагностики или в стерильные пробирки с ЭДТА в качестве антикоагулянта.

Примечание. *Для подготовки образцов сыворотки и плазмы крови необходимо следовать инструкциям производителя пробирок.*

Транспортировка, хранение и стабильность образцов

- Образцы цельной крови, собранные в пробирки для отделения сыворотки SST™, пробирки для отделения плазмы BD Vacutainer® PPT™ для молекулярной диагностики или в стерильные пробирки с ЭДТА в качестве антикоагулянта, могут храниться и (или) транспортироваться до 24 часов при температуре от 2 °C до 25 °C до отделения плазмы/сыворотки и последующего тестирования.
- Образцы плазмы/сыворотки могут храниться во вторичных пробирках до 24 часов при температуре от 2 °C до 30°C, до 72 часов при температуре от 2 °C до 8 °C и до 6 недель при температуре ≤ –18 °C. Отделенные образцы плазмы/сыворотки во вторичных пробирках сохраняют стабильность в течение трех циклов замораживания/оттаивания, если хранятся при температуре ≤ –18 °C.
- Если необходимо транспортировать образцы, они должны быть упакованы и маркированы в соответствии с правилами транспортировки образцов и инфекционных агентов, действующими в данной стране, и (или) международными правилами.

Инструкция по работе с набором

Постановка теста

Объем обрабатываемого образца

Базовый объем обрабатываемого образца для теста cobas® HBV составляет 400 мкл. Для образцов меньшего объема можно выбрать опцию пробоподготовки из объема 200 мкл. В этом случае в систему необходимо дополнительно загрузить дилуэнт для образцов cobas® 4800 System Specimen Diluent 2. Система укажет пользователю на необходимость этого действия, если при создании задания в поле с типом образца было выбрано Diluted serum or plasma (Разведенная сыворотка или плазма).

Рис. 1. Схема постановки теста cobas® HBV

1	Запуск системы
2	Обслуживание прибора
3	Извлечение образцов и реагентов из хранения
4	Запуск постановки
5	Сканирование карточек с параметрами
6	Загрузка образцов
7	С использованием ЛИС: подтверждение задания Без использования ЛИС: создание задания
8	Загрузка расходных материалов (глубоколуночные планшеты, микропланшеты, штативы с наконечниками)
9	Загрузка реагентов
10	Запуск пробоподготовки
11	Выгрузка и заклеивание микропланшета
12	Загрузка микропланшета в анализатор
13	Извлечение образцов, использованных реагентов и глубоколуночного планшета
14	Просмотр результатов
15	С использованием ЛИС: отправка результатов в ЛИС
16	Разгрузка анализатора

Примечание. Подробные инструкции приведены в поддержке пользователя системы cobas® 4800 System.

Объем постановки

Общие реагенты для пробоподготовки (набор для пробоподготовки cobas® 4800 System Sample Preparation Kit 2, лизирующий реагент cobas® 4800 System Lysis Kit 2 и реагент для промывки cobas® 4800 System Wash Buffer Kit) доступны в наборах двух объемов, каждый из которых рассчитан на 10 постановок, включающих либо до 24, либо до 96 образцов, включая контроли и клинические образцы. Тест cobas® HBV доступен в виде набора единственного объема, рассчитанного на тестирование до 120 (10 × 12) образцов, включая контроли и клинические образцы. Набор контролей cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit доступен в виде набора единственного объема и рассчитан на все конфигурации постановки. В каждую постановку теста необходимо включать один низкотитражный положительный контроль HBV/HCV/HIV-1, один высокотитражный положительный контроль

07702361001-03RU

Doc. Rev. 3.0

HBV/HCV/HIV-1 и один отрицательный контроль. Максимальное число образцов в одной постановке - 93 клинических образца и 3 контроля.

На Рис. 1 приведена схема постановки теста.

Примечание. Для оптимального использования общих реагентов для пробоподготовки рекомендуется объем постановки 1–21 образцов (набор объемом 10 × 24 теста) или 1–93 образцов (набор объемом 10 × 96 тестов). Тем не менее в одной постановке не допускается сочетать реагент для промывки cobas® 4800 System Wash Buffer Kit, набор для пробоподготовки cobas® 4800 System Sample Preparation Kit 2 и лизирующий реагент cobas® 4800 System Lysis Kit 2 из наборов разных объемов. Например, если при запуске постановки сканирован флакон с реагентом для промывки на 96 тестов, необходимо использовать остальные реагенты для пробоподготовки также из наборов на 96 тестов.

Рабочий процесс

Постановка теста cobas® HBV полностью управляется программой cobas® 4800. Постановка включает себя пробоподготовку в приборе cobas x 480 и последующую амплификацию/детекцию в анализаторе cobas z 480. Тест cobas® HBV не может проводиться в смешанной постановке с другими тестами. Подробные сведения приведены в поддержке пользователя системы cobas® 4800 System.

1. Запустите систему, следуя инструкциям поддержки пользователя системы cobas® 4800 System.
2. Выполните действия по обслуживанию, следуя инструкциям поддержки пользователя системы cobas® 4800 System.
3. Подготовьте все необходимые реагенты и расходные материалы. Перед загрузкой в прибор cobas x 480 реагенты должны быть комнатной температуры, за исключением реагентов HBV MMX R2 и MMX R1. Реагенты HBV MMX R2 и MMX R1 можно загружать непосредственно из места хранения при 2–8 °C, поскольку они нагреются до комнатной температуры в приборе cobas x 480 до начала их использования.

Примечание. Все реагенты и резервуары для них снабжены штрихкодом и предназначены для однократного использования. Программа cobas® 4800 отслеживает расходование реагентов и резервуаров для них и отвергает использованные ранее.

4. Запустите новую постановку и выберите тип постановки HBV.

Следуя указаниям навигатора программы, сканируйте штрихкод контрольных диапазонов и калибровочных коэффициентов, указанных на карточке с параметрами.

Примечание. Сканируйте карточки с параметрами реагентов с неистекшим сроком годности. Программное обеспечение не проверяет дату истечения срока годности реагентов, указанную на карточках с параметрами. Перед сканированием штрихкода проверяйте дату истечения срока годности, напечатанную на карточке с параметрами или на наборах реагентов.

6. Загрузите образцы. Можно загружать первичные или вторичные пробирки, при этом минимальный объем образца зависит от типа и размера пробирки. Подробные сведения приведены в разделе о поддерживаемых пробирках для образцов.

7. Создайте рабочее задание. Существует три способа создать рабочее задание.

- С помощью редактора образцов перед загрузкой штатива с образцами в прибор **cobas x 480** (кнопка Editor в правой части основного меню). Рабочие задания можно сохранять, редактировать и загружать повторно при необходимости. При выборе запрашиваемых результатов выберите HBV.
- С помощью навигатора программы для новой постановки, следуя указаниям навигатора при загрузке образцов в прибор **cobas x 480**. Штрихкоды образцов будут сканированы автоматически, при этом необходимо задать запрашиваемые результаты для каждого образца. При выборе запрашиваемых результатов выберите HBV.
- С помощью ЛИС вашего учреждения.

Подробные сведения приведены в поддержке пользователя системы **cobas® 4800 System**. При выборе запрашиваемых результатов выберите HBV. Загрузите образцы и задайте/выберите задание или загрузите задание из ЛИС.

8. Загрузите расходные материалы, следуя инструкциям навигатора программы. Не загружайте и не вынимайте отдельные наконечники из частично использованных штативов, так как программа отслеживает количество оставшихся наконечников. Если оставшихся наконечников недостаточно для выполнения постановки, программа предупредит оператора.

9. Загрузите реагенты.

Загрузите реагенты для пробоподготовки в резервуары для реагентов, снабженные штрихкодом. Резервуары для реагентов бывают двух объемов: 200 мл и 50 мл. Следуя указаниям навигатора программы, выберите нужный объем резервуаров для реагентов. Штрихкод на резервуарах для реагентов должен быть обращен к правой стороне штатива. Для загрузки реагентов для пробоподготовки используйте правило «сканировать — сканировать — налить — поставить»:

- сканируйте штрихкод флакона с реагентом;
- сканируйте штрихкод резервуара для реагента;
- налейте реагент в резервуар;
- поставьте заполненный резервуар в соответствующую позицию на штативе для реагентов.

Примечание. Система **cobas® 4800 System** снабжена внутренними часами для мониторинга продолжительности пребывания реагентов в приборе. После сканирования **WB** или **LYS 2** предоставляется 1 час до завершения загрузки и нажатия кнопки **Start**. Таймер обратного отсчета отображается на вкладке **Workplace**. Если допустимое время будет превышено, система не разрешит запуск постановки.

Примечание. Чтобы обеспечить точный перенос **MGP**, тщательно перемешайте флакон с **MGP** вручную или на вортексе непосредственно перед переносом реагента в резервуар.

10. Загрузите флаконы с реагентами для амплификации/детекции (HBV MMX R2, MMX R1 и DNA QS), пробирки с контролями [HBV/HCV/HIV-1 L(+)/C, HBV/HCV/HIV-1 H(+)/C и (–) C] и флаконы с реагентами для выделения (P 2 и SD 2) непосредственно в штативы для реагентов.

Примечание. Чтобы не допустить аварийной отмены постановки или контаминации, слегка постучите флаконом с реагентом по столу для предотвращения образования пузырьков/пленки жидкости. Открывайте контроли, начиная с расположенных ближе к вам (от позиции 24 к позиции 1). Смените лабораторные перчатки после работы с положительными контролями.

11. Запустите пробоподготовку. После успешного завершения пробоподготовки активируются кнопки Sample Preparation results (Результаты пробоподготовки) и Unload (Выгрузка). При необходимости можно нажать кнопку Sample Preparation results и просмотреть результаты пробоподготовки, затем нажать Unload, чтобы выгрузить штатив с планшетом. Также можно сразу нажать Unload, чтобы выгрузить штатив с планшетом без просмотра результатов пробоподготовки. См. поддержку пользователя системы cobas® 4800 System.
12. Чтобы запечатать и перенести микропланшет в анализатор cobas z 480 после его выгрузки, следуйте инструкциям поддержки пользователя системы cobas® 4800 System.
13. Установите микропланшет в анализатор, затем запустите постановку амплификации и детекции, следуя инструкциям поддержки пользователя системы cobas® 4800 System.

Примечание. Система cobas® 4800 System снабжена внутренними часами для мониторинга времени после внесения выделенных образцов в активированный мастермикс. Амплификацию и детекцию следует начинать как можно раньше, но не позднее 40 минут после завершения пробоподготовки в приборе cobas x 480. Таймер обратного отсчета отображается на вкладке Workplace. Система не разрешит запуск постановки, если допустимое время будет превышено.

14. Уберите образцы, использованные реагенты и глубоколоночный планшет согласно инструкциям поддержки пользователя системы cobas® 4800 System.
15. Чтобы просмотреть и принять результаты, следуйте инструкциям поддержки пользователя системы cobas® 4800 System после завершения постановки амплификации и детекции.
16. Если используете ЛИС: отправьте результаты в ЛИС.
17. Чтобы выгрузить микропланшет из анализатора cobas z 480, следуйте инструкциям поддержки пользователя системы cobas® 4800 System.

Результаты

Система **cobas® 4800 System** автоматически определяет концентрацию ДНК ВГВ в образцах и контролях. Концентрация ДНК ВГВ выражается в Международных единицах в миллилитре (МЕ/мл).

Контроль качества и валидности результатов

- Один отрицательный контроль (–) С и два положительных контроля, низкотитражный положительный контроль HBV/HCV/HIV-1 L(+)С и высокотитражный положительный контроль HBV/HCV/HIV-1 H(+)С, присутствуют в каждой постановке.
- Проверьте валидность постановки в программе **cobas® 4800** и (или) в отчете.
- Невалидность результатов определяется программой **cobas® 4800** автоматически на основании невалидных тестов отрицательного и положительного контролей.

Интерпретация результатов для контролей

Табл. 1. Интерпретация результатов для отрицательного и положительных контролей

Отрицательный контроль	Результат	Интерпретация
(–) С	Target Not Detected	Валидный контроль. ДНК ВГВ не выявлена.
	Invalid	Невалидный результат, или рассчитанное значение для отрицательного контроля не является негативным.
Положительный контроль	Результат	Интерпретация
HBV/HCV/HIV-1 L(+)С	Titer	Валидный контроль. Рассчитанный титр находится в пределах контрольного диапазона.
	Invalid	Невалидный результат, или рассчитанное значение для низкотитражного положительного контроля находится вне допустимого диапазона.
HBV/HCV/HIV-1 H(+)С	Titer	Валидный контроль. Рассчитанный титр находится в пределах контрольного диапазона.
	Invalid	Невалидный результат, или рассчитанное значение для высокотитражного положительного контроля находится вне допустимого диапазона.

Интерпретация результатов

Примечание. Валидность всех тестов и постановки определяется программой cobas® 4800.

Примечание. Валидная постановка может содержать как валидные, так и невалидные результаты отдельных образцов.

В Табл. 2 приведена интерпретация результатов, полученных для образцов в случае валидной постановки.

Табл. 2. Интерпретация результатов по отдельным мишеням теста

cobas® HBV	Представление результата и его интерпретация
Target Not Detected	ДНК ВГВ не выявлена. Интерпретируйте результат как «ВГВ не выявлен».
< Titer Min	Рассчитанная концентрация ниже нижнего предела количественного определения (LLoQ) теста. Интерпретируйте результат как «ВГВ выявлен, менее (минимальная концентрация)». Минимальная концентрация = 1,00E + 01 МЕ/мл (400 мкл и 200 мкл)
Titer	Рассчитанная концентрация находится в пределах линейного диапазона теста: выше или равна минимальной концентрации и меньше или равна максимальной концентрации. Интерпретируйте результат как «(Концентрация) ВГВ выявлена».
> Titer Max ^a	Рассчитанная концентрация выше верхнего предела количественного определения (ULoQ) теста. Интерпретируйте результат как «ВГВ выявлен, более (максимальная концентрация)». Максимальная концентрация = 1,00E + 09 МЕ/мл (400 мкл и 200 мкл)

^a Результат образца > Titer Max указывает на выявление образца, положительного по ВГВ в концентрации, превышающей верхний предел количественного определения теста (ULoQ). Если нужно получить количественный результат, исходный образец следует развести ВГВ-негативной плазмой с ЭДТА или сывороткой, в зависимости от типа исходного образца, и повторить тестирование. Затем умножьте полученный результат на коэффициент разведения.

Список сигнальных сообщений для результатов

В таблице перечислены все сигнальные сообщения, относящиеся к интерпретации результатов.

Табл. 3. Список сигнальных сообщений

Код сигнального сообщения	Описание	Рекомендуемое действие
R4800	Мишень невалидна из-за сбоя в вычислениях.	Мишень невалидна из-за сбоя в вычислениях. 1. Повторно тестируйте образец. 2. Если проблема сохраняется, обратитесь в службу поддержки компании ООО «Рош Диагностика Рус».
R4801	Невалидный количественный стандарт.	Количественный стандарт для образца невалиден. 1. Повторно тестируйте образец. 2. Если проблема сохраняется, обратитесь в службу поддержки компании ООО «Рош Диагностика Рус».
R4802	Невалидный внешний контроль.	Невалидный внешний контроль. ^a 1. Повторите постановку целиком, используя свежие реагенты. 2. Если проблема сохраняется, обратитесь в службу поддержки компании ООО «Рош Диагностика Рус».
R4803	Невалидный количественный стандарт.	Количественный стандарт для внешнего контроля невалиден. 1. Повторите постановку целиком, используя свежие реагенты. 2. Если проблема сохраняется, обратитесь в службу поддержки компании ООО «Рош Диагностика Рус».
R4804	Внешний контроль вне допустимого диапазона.	Внешний контроль находится вне допустимого диапазона. ^b 1. Повторите постановку целиком, используя свежие реагенты. 2. Если проблема сохраняется, обратитесь в службу поддержки компании ООО «Рош Диагностика Рус».
X3	Ошибка: обнаружен сгусток. Образец не обработан.	Убедитесь в том, что работа с образцами осуществлялась в соответствии с указаниями в разделе «Инструкция по работе с набором». 1. Проверьте образец на наличие сгустков. 2. Повторно тестируйте образец.
X4	Ошибка: произошла ошибка пипетирования. Образец не обработан.	Наиболее вероятная причина — недостаточный объем образца или механическая ошибка при пипетировании. 1. Убедитесь в достаточном объеме образца. 2. Проверьте правильность установки пластины для сброса наконечников. 3. Повторно тестируйте образец.

^a Это сигнальное сообщение для образца. Оно появляется, когда внешний контроль в постановке признан невалидным.

^b Это сигнальное сообщение включает в себя все ситуации, когда внешний контроль невалиден (детекция мишени или титр).

Примечание. При появлении любых сигнальных сообщений системы следуйте инструкции, приведенной в поддержке пользователя системы cobas® 4800 System.

Ограничения процедуры

1. Тест **cobas® HBV** валидирован только для работы с набором контролей **cobas® HBV/HCV/HIV-1 Control Kit**, набором для пробоподготовки **cobas® 4800 System Sample Preparation Kit 2**, лизирующим реагентом **cobas® 4800 System Lysis Kit 2**, реагентом для промывки **cobas® 4800 System Wash Buffer Kit** и дилуентом для образцов **cobas® 4800 System Specimen Diluent 2**.
2. Надежность результатов теста зависит от соблюдения правил сбора, транспортировки, хранения и обработки образцов. Следуйте инструкциям, описанным в данном документе (вкладыш в упаковку) и в поддержке пользователя системы **cobas® 4800 System**.
3. Данный тест валидирован только для работы с образцами плазмы с ЭДТА и сыворотки. Тестирование образцов другого типа может привести к получению неточных результатов.
4. Количественное определение ДНК ВГВ зависит от количества вирусных частиц, содержащихся в образце, которое зависит от адекватности методов сбора образцов, факторов пациента (например, симптомов) и (или) стадии инфекции.
5. Редкие мутации в высококонсервативных участках вирусного генома, являющихся мишенями теста **cobas® HBV**, могут препятствовать посадке праймеров или зондов и в результате приводить к определению заниженного количества вируса или получению ложноотрицательного результата.
6. Прогностическая ценность теста зависит от распространенности заболевания в конкретной популяции.
7. Внесение фермента AmpErase в мастермикс **cobas® HBV** обеспечивает избирательность амплификации нуклеиновых кислот-мишеней; тем не менее надлежащая лабораторная практика и тщательное соблюдение процедур, описанных в данной инструкции, являются необходимыми условиями предотвращения контаминации реагентов и амплификационных смесей.
8. К работе с данным продуктом допускается только персонал, обученный проведению ПЦР и работе с системой **cobas® 4800 System**.
9. Для работы с данным продуктом валидированы только прибор **cobas x 480** и анализатор **cobas z 480**. Другие приборы для пробоподготовки или ПЦР-системы не могут использоваться для работы с данным продуктом.
10. Вследствие естественных различий между технологиями пользователю рекомендуется, прежде чем заменить одну технологию на другую, провести корреляционные испытания для двух методов, чтобы оценить возможные различия между технологиями. Пользователи должны следовать политике и процедурам, принятым в их организации.
11. Перекрестная контаминация может приводить к получению ложноположительных результатов. По результатам доклинических испытаний, частота перекрестной контаминации между образцами в тесте **cobas® HBV** составила 0,0 % при одностороннем 95%-м доверительном интервале, равном 1,3 %. Перекрестная контаминация между разными постановками не наблюдалась.
12. Тест **cobas® HBV** не предназначен для использования в качестве скринингового теста на наличие ВГВ в крови и ее продуктах или в качестве диагностического теста для подтверждения инфекции ВГВ.

Результаты неклинических испытаний теста

Основные характеристики набора

Предел обнаружения (LoD)

Международный стандарт ВОЗ

Предел обнаружения для теста cobas® HBV определяли методом анализа разведений Международного стандарта ВОЗ для ДНК ВГВ для диагностических тестов методом амплификации нуклеиновых кислот (2-й Международный стандарт ВОЗ) генотипа А, полученного от NIBSC, в ВГВ-негативной человеческой плазме с ЭДТА и сыворотке крови по протоколам постановки для образцов объемом 400 мкл и 200 мкл. Панели из шести концентраций, а также негативный образец тестировали с использованием трех лотов наборов реагентов cobas® HBV в нескольких постановках в течение нескольких дней несколькими операторами на нескольких приборах.

Результаты для образцов плазмы с ЭДТА и сыворотки крови для обоих объемов образцов приведены в Табл. 4 — Табл. 7. Полученные результаты продемонстрировали, что тест cobas® HBV позволяет обнаруживать ДНК ВГВ в концентрации 4,4 МЕ/мл в образцах плазмы с ЭДТА и 2,8 МЕ/мл в образцах сыворотки крови с частотой выявления ≥ 95 % по PROBIT при постановке с образцами объемом 400 мкл и в концентрации 7,6 МЕ/мл в образцах плазмы с ЭДТА и 5,5 МЕ/мл в образцах сыворотки крови с частотой выявления ≥ 95 % по PROBIT при постановке с образцами объемом 200 мкл.

Табл. 4. Предел обнаружения для образцов плазмы с ЭДТА (400 мкл)

Номинальная концентрация (ДНК ВГВ, МЕ/мл)	Число валидных повторов	Число позитивных повторов	Частота выявления
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 по PROBIT при частоте выявления 95 %	4,4 МЕ/мл Доверительный интервал 95 %: 3,6–5,7 МЕ/мл		

Табл. 5. Предел обнаружения для образцов сыворотки крови (400 мкл)

Номинальная концентрация (ДНК ВГВ, МЕ/мл)	Число валидных повторов	Число позитивных повторов	Частота выявления
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 по PROBIT при частоте выявления 95 %	2,8 МЕ/мл Доверительный интервал 95 %: 2,3–3,8 МЕ/мл		

Табл. 6. Предел обнаружения для образцов плазмы с ЭДТА (200 мкл)

Номинальная концентрация (ДНК ВГВ, МЕ/мл)	Число валидных повторов	Число позитивных повторов	Частота выявления
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 по PROBIT при частоте выявления 95 %	7,6 МЕ/мл Доверительный интервал 95 %: 6,3–9,6 МЕ/мл		

Табл. 7. Предел обнаружения для образцов сыворотки крови (200 мкл)

Номинальная концентрация (ДНК ВГВ, МЕ/мл)	Число валидных повторов	Число позитивных повторов	Частота выявления
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 по PROBIT при частоте выявления 95 %	5,5 МЕ/мл Доверительный интервал 95 %: 4,5–7,0 МЕ/мл		

Линейный диапазон

Линейность теста cobas® HBV определяли методом тестирования серии разведений, которая включала ≥ 14 образцов панели, перекрывающих предполагаемый линейный диапазон для преобладающего генотипа ВГВ (генотип А). Высокотитражные образцы панели готовили из высокотитражной стоковой концентрации ДНК лямбда, образцы панели с меньшим титром готовили путем разведения высокотитражных клинических образцов (КО). Линейная панель была подготовлена таким образом, чтобы давать перекрытие величиной примерно 2 log₁₀ между образцами двух разных типов.

Для образцов объемом 400 мкл тест cobas® HBV является линейным для плазмы с ЭДТА и сыворотки в диапазоне от 10,0 МЕ/мл до 1,0E + 09 МЕ/мл и демонстрирует максимальное отклонение от оптимальной нелинейной регрессии не выше чем ± 0,06 log₁₀. В пределах линейного диапазона точность теста составила ± 0,08 log₁₀ для образцов плазмы с ЭДТА и ± 0,12 log₁₀ для образцов сыворотки крови.

Для образцов объемом 200 мкл тест cobas® HBV является линейным для плазмы с ЭДТА и сыворотки в диапазоне от 10,0 МЕ/мл до 1,0E + 09 МЕ/мл и демонстрирует максимальное отклонение от оптимальной нелинейной регрессии не выше чем ± 0,05 log₁₀. В пределах линейного диапазона точность теста составила ± 0,08 log₁₀ для образцов плазмы с ЭДТА и ± 0,16 log₁₀ для образцов сыворотки крови.

Соответствующие результаты приведены на Рис. 2 до Рис. 5.

Рис. 2. Линейность при тестировании образцов плазмы с ЭДТА (400 мкл)

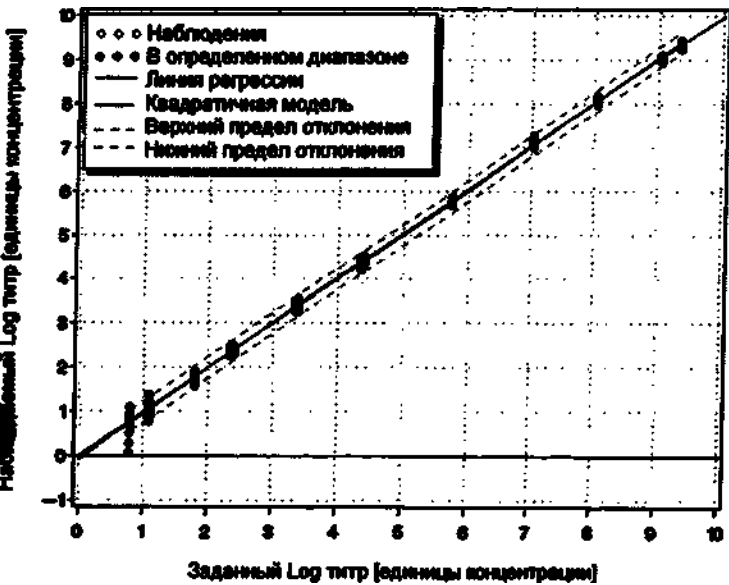


Рис. 3: Линейность при тестировании образцов сыворотки крови (400 мкл)

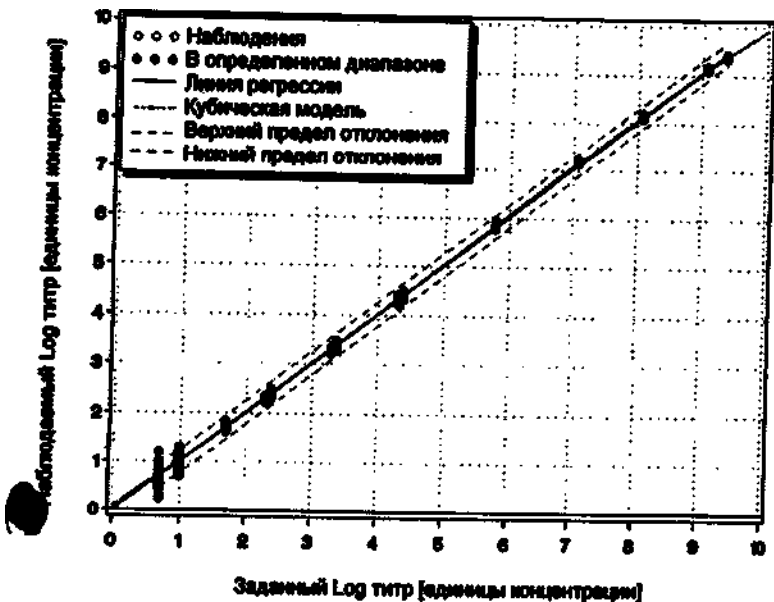


Рис. 4: Линейность при тестировании образцов плазмы с ЭДТА (200 мкл)

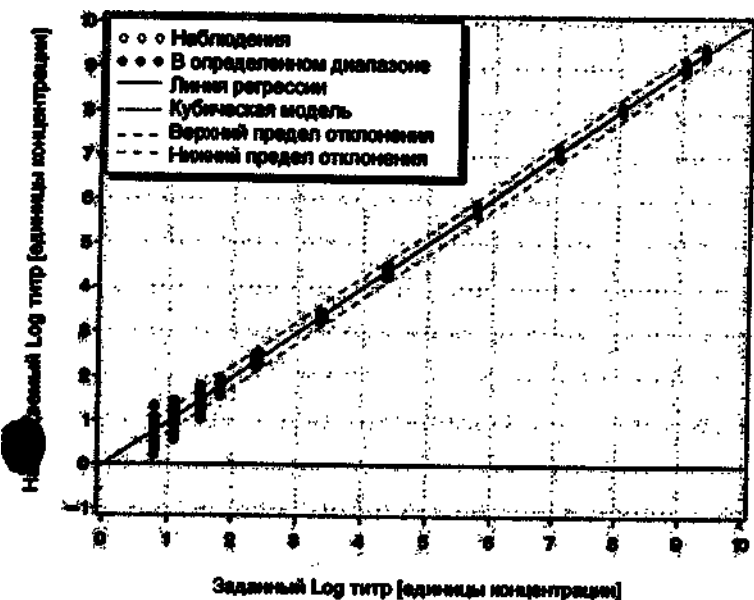
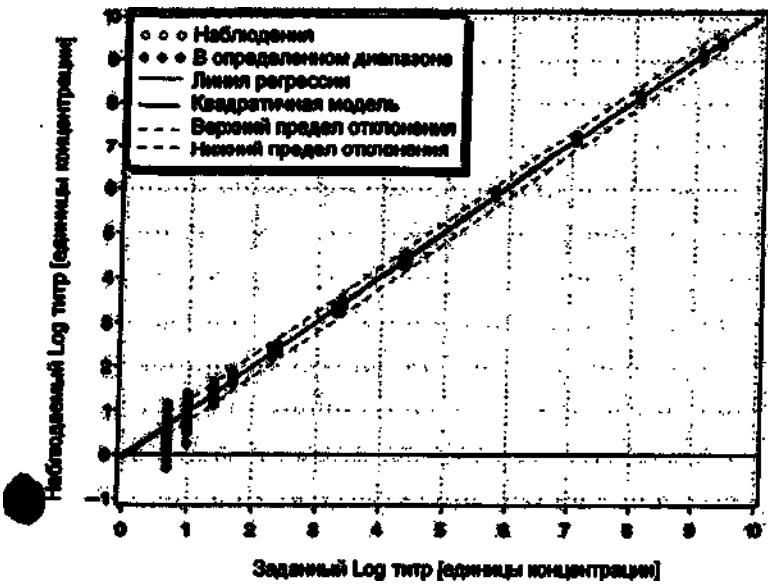


Рис. 5. Линейность при тестировании образцов сыворотки крови (200 мкл)



Внутрилабораторная воспроизводимость

Воспроизводимость теста cobas® HBV определяли методом анализа серии разведений клинических образцов (КО), содержащих генотип ВГВ (генотип А), и высокотитражных образцов из стоковой концентрации ДНК лямбда (ДНК лямбда) в ВГВ-негативной плазме с ЭДТА или сыворотке крови. Всего тестировали семь разведений в 72 повторах для каждой концентрации, типа и объема образца с тремя лотами набора реагентов теста cobas® HBV в трех приборах с участием трех операторов на протяжении 12 дней. Каждый образец проходил полную постановку теста cobas® HBV в системе cobas® 4800 System. Таким образом, данные по воспроизводимости отражают все аспекты тестирования. Полученные результаты приведены в Табл. 8 до Табл. 11.

Тест cobas® HBV продемонстрировал высокую степень воспроизводимости для трех лотов набора реагентов, тестируемых в диапазоне концентраций от 2,5Е + 01 МЕ/мл до 1,0Е + 09 МЕ/мл для образцов объемом 200 мкл и 400 мкл.

Табл. 8. Внутрилабораторная воспроизводимость теста cobas® HBV (образцы плазмы с ЭДТА объемом 400 мкл) *

Номинальная концентрация (МЕ/мл)	Определенная концентрация (МЕ/мл)	Тип материала	Плазма с ЭДТА			
			Лот 1	Лот 2	Лот 3	Все лоты
			СО	СО	СО	Общее СО
1,0Е + 09	1,10Е + 09	ДНК лямбда	0,07	0,08	0,05	0,07
1,0Е + 07	1,10Е + 07	ДНК лямбда	0,05	0,05	0,05	0,05
5,0Е + 05	5,49Е + 05	ДНК лямбда	0,06	0,04	0,05	0,05
2,0Е + 04	2,44Е + 04	КО	0,06	0,05	0,05	0,05
2,0Е + 03	2,44Е + 03	КО	0,08	0,06	0,06	0,07
2,0Е + 02	2,44Е + 02	КО	0,06	0,07	0,06	0,06
2,5Е + 01	3,05Е + 01	КО	0,14	0,13	0,09	0,12

* Значения концентраций рассматривали как имеющие log-нормальное распределение и анализировали выраженными в log₁₀. Столбцы со значениями стандартного отклонения (СО) представляют общие значения концентрации в логарифмической шкале для каждого из трех лотов набора реагентов.

Табл. 9. Внутрिलाбораторная воспроизводимость теста cobas® HBV (образцы сыворотки объемом 400 мкл) *

Номинальная концентрация (МЕ/мл)	Определенная концентрация (МЕ/мл)	Тип материала	Сыворотка крови			
			Лот 1	Лот 2	Лот 3	Все лоты
			CO	CO	CO	Общее CO
1,0E + 09	1,19E + 09	ДНК лямбда	0,04	0,04	0,03	0,04
1,0E + 07	1,19E + 07	ДНК лямбда	0,05	0,05	0,04	0,05
5,0E + 05	5,93E + 05	ДНК лямбда	0,03	0,04	0,03	0,03
2,0E + 04	1,95E + 04	КО	0,04	0,03	0,03	0,03
2,0E + 03	1,95E + 03	КО	0,03	0,02	0,03	0,03
2,0E + 02	1,95E + 02	КО	0,05	0,04	0,03	0,04
2,5E + 01	2,44E + 01	КО	0,16	0,08	0,14	0,13

* Значения концентраций рассматривали как имеющие log-нормальное распределение и анализировали выраженными в log₁₀. Столбцы со значениями стандартного отклонения (CO) представляют общие значения концентрации в логарифмической шкале для каждого из трех лотов набора реагентов.

Табл. 10. Внутрिलाбораторная воспроизводимость теста cobas® HBV (образцы плазмы с ЭДТА объемом 200 мкл) *

Номинальная концентрация (МЕ/мл)	Определенная концентрация (МЕ/мл)	Тип материала	Плазма с ЭДТА			
			Лот 1	Лот 2	Лот 3	Все лоты
			CO	CO	CO	Общее CO
1,0E + 09	1,10E + 09	ДНК лямбда	0,04	0,06	0,04	0,05
1,0E + 07	1,10E + 07	ДНК лямбда	0,04	0,07	0,05	0,05
5,0E + 05	5,49E + 05	ДНК лямбда	0,03	0,04	0,04	0,04
2,0E + 04	2,44E + 04	КО	0,04	0,05	0,06	0,05
2,0E + 03	2,44E + 03	КО	0,05	0,07	0,05	0,06
2,0E + 02	2,44E + 02	КО	0,05	0,07	0,04	0,06
2,5E + 01	3,05E + 01	КО	0,30	0,14	0,22	0,23

* Значения концентраций рассматривали как имеющие log-нормальное распределение и анализировали выраженными в log₁₀. Столбцы со значениями стандартного отклонения (CO) представляют общие значения концентрации в логарифмической шкале для каждого из трех лотов набора реагентов.

Табл. 11. Внутрिलाбораторная воспроизводимость теста cobas® HBV (образцы сыворотки объемом 200 мкл) *

Номинальная концентрация (МЕ/мл)	Определенная концентрация (МЕ/мл)	Тип материала	Сыворотка крови			
			Лот 1	Лот 2	Лот 3	Все лоты
			CO	CO	CO	Общее CO
1,0E + 09	1,19E + 09	ДНК лямбда	0,02	0,02	0,02	0,02
1,0E + 07	1,19E + 07	ДНК лямбда	0,03	0,04	0,04	0,04
5,0E + 05	5,93E + 05	ДНК лямбда	0,02	0,03	0,04	0,03
2,0E + 04	1,95E + 04	КО	0,03	0,02	0,03	0,03
2,0E + 03	1,95E + 03	КО	0,04	0,03	0,03	0,03
2,0E + 02	1,95E + 02	КО	0,06	0,15	0,05	0,10
2,5E + 01	2,44E + 01	КО	0,14	0,18	0,15	0,16

* Значения концентраций рассматривали как имеющие log-нормальное распределение и анализировали выраженными в log₁₀. Столбцы со значениями стандартного отклонения (CO) представляют общие значения концентрации в логарифмической шкале для каждого из трех лотов набора реагентов.

Верификация генотипов

Способность теста cobas® HBV выявлять генотипы ВГВ определяли указанным ниже образом.

- Верификация предела обнаружения для генотипов от В до Н и преобладающего мутанта пресоре
- Верификация линейности для генотипов от В до Н и мутанта пресоре
- Определение концентрации проводили с помощью теста cobas® HBV.

Верификация предела обнаружения для генотипов от В до Н и мутанта пресоре

Клинические образцы, содержащие ДНК ВГВ восьми разных генотипов (В, С, D, E, F, G, H, мутант пресоре G1896A), разводили в плазме с ЭДТА и сыворотке крови до концентрации LoD для доминирующего генотипа (генотип ВГВ А), определенного на основании анализа 95 % частоты выявления LoD (5,0 МЕ/мл). Частоту выявления определяли при тестировании каждой концентрации в 42 повторях для каждого генотипа и типа образца. Полученные результаты подтвердили способность теста cobas® HBV выявлять генотипы ВГВ В, С, D, E, F, G, H и мутант пресоре в концентрации 5 МЕ/мл с верхним односторонним доверительным интервалом 95 %, превышающим ожидаемую частоту выявления 95 %.

Табл. 12. Верификация LoD для генотипов ВГВ В–Н и мутанта пресоре в образцах плазмы с ЭДТА объемом 400 мкл

Генотип	Частота выявления	Верхний односторонний доверительный интервал 95 %
В	97,6 %	99,9 %
С	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 %
Мутант пресоре	100,0 %	100,0 %

Табл. 13. Верификация LoD для генотипов ВГВ В–Н и мутанта пресоре в образцах сыворотки объемом 400 мкл

Генотип	Частота выявления	Верхний односторонний доверительный интервал 95 %
В	100,0 %	100,0 %
С	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 %
Мутант пресоре	100,0 %	100,0 %

Верификация линейного диапазона для генотипов от В до Н и мутанта пресеге

Серия разведений, которая использовалась для верификации линейности теста cobas® HBV для разных генотипов, состояла из девяти образцов, перекрывающих весь ожидаемый линейный диапазон. Высокотитражные образцы панели готовили из высокотитражной стоковой концентрации ДНК лямбда, образцы панели с меньшим титром готовили путем разведения высокотитражных клинических образцов (КО). Линейная панель была подготовлена таким образом, чтобы давать перекрывание величиной не менее 2 log₁₀ между образцами двух разных типов. Линейный диапазон теста cobas® HBV составлял от LLoQ (10,0 МЕ/мл для образцов объемом 400 мкл) до ULoQ (1,0Е + 09 МЕ/мл) и содержал как минимум два клинически важных значения. Каждую концентрацию тестировали в образцах плазмы с ЭДТА в 12 повторях.

Линейный диапазон теста cobas® HBV был подтвержден для всех восьми генотипов (В, С, D, Е, F, G, Н, мутант пресеге). Максимальное отклонение между линейной регрессией и оптимальной нелинейной регрессией не превышало ± 0,08 log₁₀.

Специфичность

Специфичность теста cobas® HBV определяли методом тестирования ВГВ-негативных образцов плазмы с ЭДТА и сыворотки крови от индивидуальных доноров. В общей сложности тестировали 615 образцов плазмы с ЭДТА и 613 образцов сыворотки крови (всего 1228 образцов) с тремя лотами набора реагентов cobas® HBV. 615 образцов плазмы с ЭДТА и 613 образцов сыворотки оказались отрицательными по ДНК ВГВ. При тестировании данной панели образцов специфичность теста cobas® HBV составила 100,0 % для образцов плазмы и сыворотки (при одностороннем 95%-м доверительном интервале 99,5 %).

Аналитическая специфичность

Аналитическую специфичность теста cobas® HBV определяли методом тестирования панели разведений патогенов (Табл. 14) в позитивной по ДНК ВГВ и негативной по ДНК ВГВ плазме с ЭДТА. Патогены вносили в нормальную, не содержащую вирус человеческую плазму с ЭДТА и тестировали в присутствии и в отсутствие ДНК ВГВ. Отрицательный результат в тесте cobas® HBV получали для всех патогенов в образцах без ВГВ, положительный результат был получен для всех патогенов, тестируемых в присутствии ВГВ. Кроме того, средний log₁₀ титра каждого ВГВ-позитивного образца, содержащего потенциально кросс-реактивный микроорганизм, находился в пределах ± 0,12 log₁₀ среднего log₁₀ титра соответствующего положительного образца.

Табл. 14. Микроорганизмы, тестируемые для определения перекрестной реактивности

Вирусы		Бактерии	Грибы
Аденовирус типа 5	Вирус простого герпеса, типы 1 и 2	Propionibacterium acnes Staphylococcus aureus	Candida albicans
Цитомегаловирус	Папилломавирус человека		
Вирус Денге, типы 1, 2, 3 и 4	Вирус гриппа А		
Вирус Эпштейн-Барр	Вирус энцефалита долины Муррей		
Вирус FSME (штамм NYPR)	Вирус энцефалита Ст. Луис		
Вирус гепатита А	Вирус варицелла зостер		
Вирус гепатита С	Вирус Западного Нила		
Вирус иммунодефицита человека 1	Вирус желтой лихорадки		
Т-клеточный лимфотропный вирус человека, типы 1 и 2	Вирус Зика		
Вирус герпеса человека, тип 6			

Аналитическая специфичность: интерферирующие вещества

Образцы с повышенными уровнями триглицеридов (27,9–30,1 г/л), прямого билирубина (0,18–0,22 г/л), непрямого билирубина (0,19–0,2 г/л), альбумина (57,8–60,6 г/л), гемоглобина (1,8–2,3 г/л) и человеческой ДНК (2 мг/л) тестировали в присутствии и в отсутствие ДНК ВГВ. Было показано, что тестируемые вещества не оказывали интерферирующего влияния на тест cobas® HBV. Также было выявлено, что маркеры аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка (СКВ), ревматоидный фактор (РФ) и наличие антиядерных антител (АЯА), не оказывают интерферирующего влияния.

Кроме того, лекарственные препараты, приведенные в Табл. 15, тестировали в концентрациях, превышающих в три раза Стах в присутствии и в отсутствие ДНК ВГВ.

Все потенциально интерферирующие препараты не оказывали интерферирующего влияния на результаты теста. Отрицательный результат в тесте cobas® HBV получали для всех образцов без ВГВ, положительный результат был получен для всех образцов, тестировавшихся в присутствии ВГВ. Кроме того, средний log₁₀ титра каждого ВГВ-положительного образца, содержащего потенциально интерферирующие вещества, находился в пределах ± 0,07 log₁₀ среднего log₁₀ титра соответствующего положительного образца.

Табл. 15. Лекарственные препараты, тестировавшиеся для определения интерферирующего влияния на количественное определение ДНК ВГВ в тесте cobas® HBV

Класс лекарственного препарата	Международное непатентованное название препарата	
Иммуномодуляторы	Пегинтерферон α-2a	Рибавирин
	Пегинтерферон α-2b	
Ингибитор проникновения ВИЧ	Маравирок	
Ингибиторы интегразы ВИЧ	Элвитегравир/Кобицистат	Ралтегравир
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ	Эфавиренз	Невирапин
	Этравирин	Рилпивирин
Ингибиторы протеазы ВИЧ	Атазанавир	Нелфинавир
	Дарунавир	Ритонавир
	Фозампренавир	Саквинавир
	Лопинавир	Типранавир
Ингибиторы протеазы ВГС	Боцепревир	Телапревир
	Симепревир	
Ингибиторы обратной транскриптазы или ДНК-полимеразы	Абакавир	Ганцикловир
	Ацикловир	Ламивудин
	Адефовир дипивоксил	Софосбувир
	Цидофовир	Телбивудин
	Эмтрицитабин	Тенофовир
	Энтекавир	Валганцикловир
	Фоскарнет	Зидовудин
Препараты для лечения оппортунистических инфекцией	Азитромицин	Пиразинамид
	Кларитромицин	Рифабутин
	Этамбутол	Рифампицин
	Флуконазол	Сульфаметоксазол
	Изониазид	Триметоприм

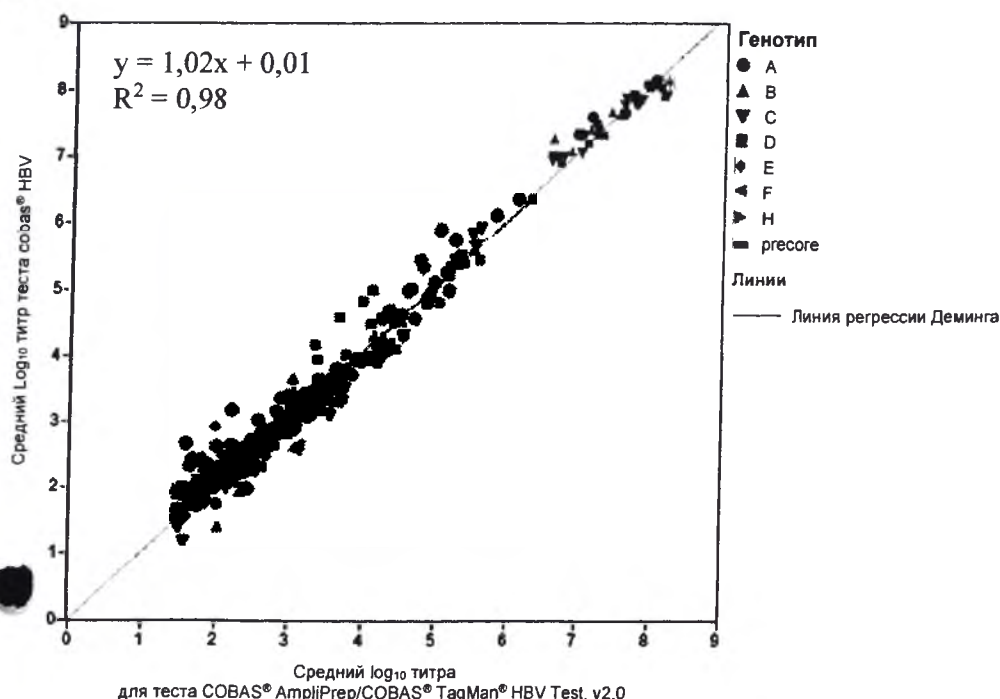
Корреляция методов

Сравнительные испытания теста cobas® HBV и теста COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HBV Quantitative Test, v2.0

Сравнительные испытания тестов cobas® HBV и COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HBV Quantitative Test, v2.0 (TaqMan® HBV Test, v2.0) проводили методом анализа образцов сыворотки крови и плазмы с ЭДТА, полученных от пациентов с ВГВ-инфекцией. Всего 215 образцов плазмы с ЭДТА и 170 образцов сыворотки крови, содержащих разные генотипы ВГВ (за исключением генотипа G), анализировались в двух повторях и дали валидные результаты, укладывающиеся в диапазон количественного определения обоих тестов. Для полученных результатов был проведен регрессионный анализ методом Деминга. Среднее отклонение значений концентраций для тестируемых образцов в двух тестах составило 0,06 log₁₀ (95%-й доверительный интервал: 0,04; 0,09).

Результаты анализа методом регрессии Деминга приведены на Рис. 6. Разные генотипы обозначены цветом.

Рис. 6. Регрессионный анализ результатов тестов cobas® HBV и TaqMan® HBV Test, v2.0 при тестировании образцов плазмы с ЭДТА и сыворотки крови

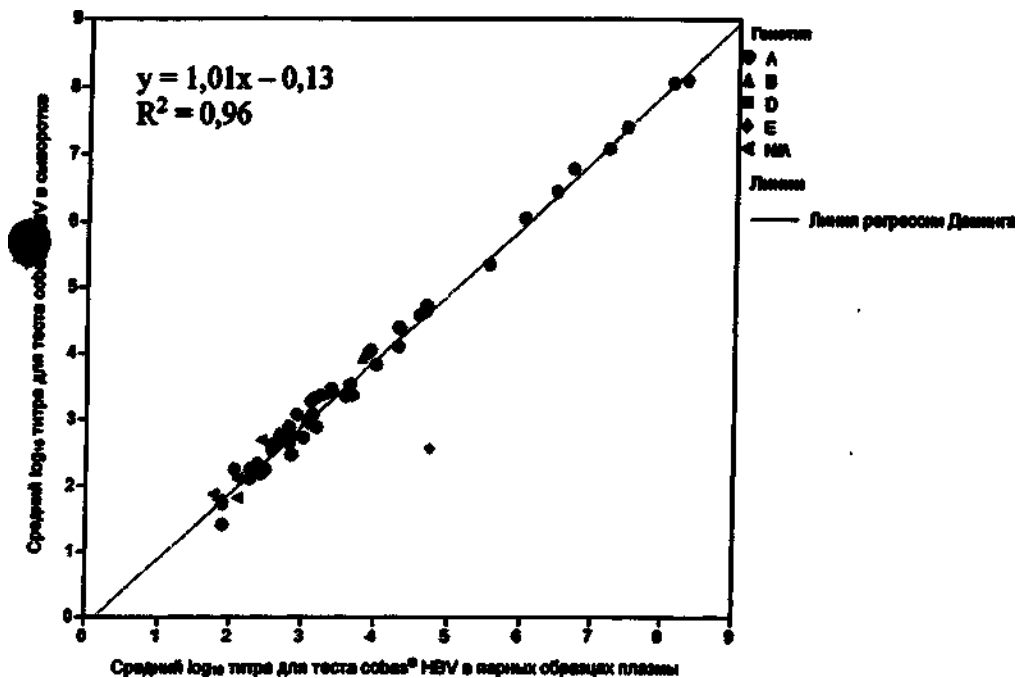


Эквивалентность типов образца — плазма с ЭДТА и сыворотка крови

Для оценки эквивалентности типов образца анализировали 119 парных образцов плазмы с ЭДТА и сыворотки крови. Из них 59 парных образцов были положительными по ВГВ. Положительные по ВГВ образцы содержали генотипы А, В, D и Е в концентрациях, перекрывающих весь линейный диапазон теста.

Среднее отклонение значений концентраций для парных образцов плазмы с ЭДТА и сыворотки крови составило $-0,10 \log_{10}$ (95%-й доверительный интервал: $-0,18$; $-0,01$) (Рис. 7).

Рис. 7. Эквивалентность результатов при тестировании образцов плазмы с ЭДТА и сыворотки крови



Системные нарушения

Частоту системной ошибки для теста cobas® HBV определяли при тестировании в 100 повторях образцов плазмы с ЭДТА, в которые вносили ВГВ. Данные образцы тестировали в целевой концентрации примерно $3 \times \text{LoD}$ ($15,0 \text{ ME/мл}$).

Полученные результаты показали, что все повторы дали валидный результат, позитивный по ВГВ, при этом частота системной ошибки составила $0,0 \%$. Нижняя граница двустороннего 95%-го доверительного интервала была равна $0,0 \%$, верхняя — $3,6 \%$ [$0,0 \%$; $3,6 \%$].

Перекрестная контаминация

Частоту перекрестной контаминации в тесте cobas® HBV определяли при тестировании 230 повторов образцов нормальной ВГВ-отрицательной человеческой плазмы с ЭДТА и 235 повторов высоко-титражного образца ВГВ в концентрации $1,4\text{E} + 09 \text{ ME/мл}$. Всего было проведено пять постановок, в которых положительные и отрицательные образцы были расставлены в шахматном порядке.

Все 230 повторов отрицательных образцов дали отрицательный результат. Таким образом, частота перекрестной контаминации составила $0,0 \%$ при одностороннем 95%-м доверительном интервале, равном $1,3 \%$.

Дополнительная информация

Основные характеристики теста

Тип образцов	Плазма с ЭДТА, сыворотка крови	
Объем обрабатываемого образца	400 мкл или 200 мкл	
Аналитическая чувствительность	Плазма с ЭДТА: 4,4 МЕ/мл (400 мкл) 7,6 МЕ/мл (200 мкл)	Сыворотка: 2,8 МЕ/мл (400 мкл) 5,5 МЕ/мл (200 мкл)
Линейный диапазон	400 мкл: 10,0 МЕ/мл — 1,0E + 09 МЕ/мл 200 мкл: 10,0 МЕ/мл — 1,0E + 09 МЕ/мл	
Специфичность	100,0 % (односторонний 95-процентный доверительный интервал: 99,5 %)	
Выявляемые генотипы	Генотипы ВГВ А–Н, мутант пресcore G1896A	

Условные обозначения

Приведенные ниже символы применяются для маркировки продукции для ПЦР-диагностики компании Roche.

Табл. 16. Символы, применяемые для маркировки продукции для ПЦР-диагностики компании Roche

	Вспомогательное программное обеспечение		Средство медицинского назначения для диагностики <i>in vitro</i>
	Авторизованный представитель в Европейском сообществе		Нижний предел заданного диапазона
	Список штрихкодов		Производитель
	Номер лота		Хранить в темноте
	Биологическая опасность		Рассчитано на <n> тестов
	Номер по каталогу		Температурный диапазон
	Обратитесь к инструкции		Файл с описанием теста
	Состав набора		Верхний предел заданного диапазона
	Распространитель		Использовать до
	Только для испытаний IVD		Глобальный номер товара

 Данный продукт соответствует требованиям Европейской Директивы 98/79 ЕС для средств медицинского назначения для диагностики *in vitro*.

Телефон службы технической поддержки в США: 1-800-526-1247

Производитель и распространители

Табл. 17. Производитель и распространители



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



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



Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
68305 Mannheim, Germany

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

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

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

Roche Diagnostics
2, Avenue du Vercors
38240 Meylan, France

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

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

Товарные знаки и патенты

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

Авторское право

© Roche Molecular Systems, Inc., 2017.



Литература

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.

07702361001-03RU

Doc. Rev. 3.0

Редакция документа

Сведения о редакции документа	
Doc Rev. 2.0 11/2016	Обновлено примечание к таблице Необходимое оборудование и программное обеспечение, не включенное в поставку . В раздел Сбор, транспортировка и хранение образцов добавлен этап перемешивания. Удалено замечание о возможности постановки теста только для ВГВ в разделе Рабочий процесс . Добавлен адрес веб-сайта компании Roche www.roche.com . В случае возникновения вопросов свяжитесь с местным представительством компании Roche.
Doc Rev. 3.0 05/2017	Исправлены несколько разделов с учетом изъятых из обращения тест-специфичных руководств пользователя. В случае возникновения вопросов свяжитесь с местным представительством компании Roche.

Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.)

Полное наименование:

Набор реагентов для количественного определения ДНК вируса гепатита В в образцах плазмы и сыворотки крови человека методом амплификации нуклеиновых кислот на системе модульной cobas 4800 (cobas HBV/c4800 HBV AMP/DET) (по тексту инструкции также может употребляться Набор реагентов cobas HBV, Тест cobas HBV).

Линейный диапазон

Для образцов объемом 400 мкл от 10,0 МЕ/мл до 1,00E+09 МЕ/мл для плазмы с ЭДТА и сыворотки, допустимое отклонение, не более 0,5 log10.

Для образцов объемом 200 мкл от 10,0 МЕ/мл до 1,00E+09 МЕ/мл для плазмы с ЭДТА и сыворотки, допустимое отклонение, не более 0,5 log10.

Воспроизводимость

Коэффициент вариации (стандартное отклонение) log10 концентрации всех повторений для номинальной концентрации 5,64 – 6,64 log10 МЕ/мл (среднее 6,14), не более 0,18.

Коэффициент вариации (стандартное отклонение) log10 концентрации всех повторений для номинальной концентрации 1,61 – 2,61 log10 МЕ/мл (среднее 2,11), не более 0,30.

Состав:

1. Реагент MMX R1 во флаконе, объем 1,75 мл, 10 шт.
2. Реагент HBV MMX R2 во флаконе, объем 0,5 мл, 10 шт.
3. Количественный стандарт ДНК (DNA QS) во флаконе, объем 1,75 мл, 10 шт.
4. Информационная карточка-вкладыш – 2 шт.

Срок годности

Реагенты cobas HBV следует хранить при температуре 2-8°C. Не замораживать.

Реагенты cobas HBV в невскрытом виде стабильны до истечения указанного срока годности. Не использовать после истечения указанного срока годности.

Стабильность на борту анализатора после вскрытия флаконов – не менее 4 часов при температуре не более 30°C. Система автоматически блокирует использование реагентов с истекшим сроком годности.

Максимальный срок годности – 24 месяца с даты производства. Дату производства см. в сертификате анализа (по запросу).

Комплект поставки

Наборы реагентов cobas HBV готовы к применению и поставляются в пластиковых флаконах с завинчивающимися колпачками разного цвета, упакованных в пластиковые лотки (по 10 флаконов каждого компонента в лотке), 3 лотка в коробке из мелованного картона. В каждой коробке находится две информационные карточки.

Комплект поставки в одной коробке:

1. Реагент MMX R1 во флаконе, объем 1,75 мл, 10 шт.
2. Реагент HBV MMX R2 во флаконе, объем 0,5 мл, 10 шт.
3. Количественный стандарт ДНК (DNA QS) во флаконе, объем 1,75 мл, 10 шт.
4. Информационная карточка-вкладыш – 2 шт.

Одна коробка содержит достаточное количество реагентов для выполнения 120 тестов (на каждые 12 образцов, включая контроли, необходимо использовать по 1 флакону каждого реагента).

Подробный состав набора реагентов

Реагент MMX R1

Внешний вид: прозрачная бесцветная жидкость, pH 6,4±0,2.

Реагент HBV MMX R2

Внешний вид: прозрачная жидкость цвета от бледно-синего до бледно-фиолетового pH 8,1±0,2.

Количественный стандарт ДНК (DNA QS)

Внешний вид: прозрачная бесцветная жидкость, pH 7,4±0,2

Реагент	Состав	
MMX R1 (cobas мастермикс,	- Ацетат марганца - Азид натрия - Гидроксид калия	16,72 мМ 0,09% (в/о) <0.001%
HBV MMX R2 (cobas HBV мастермикс, реагент 2)	- Трицин - Ацетат калия - Глицерин - Диметилсульфоксид - Tween 20 - ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота) - Азид натрия - ДАТФ - ДЦТФ - ДГТФ - ДУТФ - Фермент ДНК-полимераза Z05D (бактериальная) - Фермент UNG (урацил-N-гликозилаза бактериальная) - Олигонуклеотидные зонды, меченные флуоресцентными красителями: - GIC10RCY55BQ11 (пул А) - HW007_THEXBQ2 (пул А) - Аптамер NTQ21-46A (2-GEN) (пул В) - Олигонуклеотидные праймеры: - HBVREG1-2BZ (пул А) - HBVUPBZ (пул В) - EFIC3_PR1_TBB (пул В) - EFIC3_PR1R_TBB (пул В)	200 мМ 400 мМ 10% (в/о) 18%(о/о) 0,05% (о/о) 146,26 мкМ 0,09% (в/о) 1333,33 мкМ 1333,33 мкМ 1333,33 мкМ 2666,67 мкМ 3000 кЕ/л 0,333 мкМ 0,500 мкМ 0,741 мкМ 1,00 мкМ 1,00 мкМ 1,00 мкМ 1,00 мкМ
DNA QS (cobas количественный стандарт ДНК)	- Трис - ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота) - Поли г(А) РНК (синтетическая) - Азид натрия - Не относящийся к ВГВ конструкт ДНК, содержащий специфичные сайты посадки праймеров и зонда (неинфекционная ДНК)	10 мМ 0,1 мМ 20 мг/л 0,05% - 5200 БОЕ/мл (целевая концентрация)

Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.)**Упаковка**

Набор реагентов для количественного определения ДНК вируса гепатита В в образцах плазмы и сыворотки крови человека методом амплификации нуклеиновых кислот на системе модульной cobas 4800 (cobas HBV/c4800 HBV AMP/DET)

Состав:

1. Реагент MMX R1 во флаконе, объем 1,75 мл, 10 шт.
2. Реагент HBV MMX R2 во флаконе, объем 0,5 мл, 10 шт.
3. Количественный стандарт ДНК (DNA QS) во флаконе, объем 1,75 мл, 10 шт.
4. Информационная карточка-вкладыш – 2 шт.

поставляется в пластиковых флаконах с завинчивающимися колпачками разного цвета, упакованных в пластиковые лотки (по 10 флаконов каждого компонента в лотке), 3 лотка в коробке из мелованного картона. В каждой коробке находится две информационные карточки.

Упаковка изделия обеспечивает достаточную защиту от механических, климатических воздействий при условии соблюдения правил транспортировки.

Вторичная упаковка:

Картонная коробка набора реагентов cobas HBV, общие габариты:

Вес брутто: не более 0,258 кг.

Высота: не более 99 мм.

Длина: не более 109 мм.

Ширина: не более 84 мм.

Параметры компонентов реагентов набора реагентов cobas HBV:

1. Реагент MMX R1 представляет собой полипропиленовую пробирку белого цвета с крышкой с бирюзовой вставкой, вместимость пробирки не более 2 мл. Объем реагента в пробирке 1,75 мл.
2. Реагент HBV MMX R2 - представляет собой полипропиленовую пробирку белого цвета с крышкой черного цвета с золотой вставкой, вместимость пробирки не более 2 мл. Объем реагента в пробирке 0,5 мл.
3. Количественный стандарт ДНК (DNA QS) - представляет собой полипропиленовую пробирку белого цвета с крышкой с пурпурной вставкой, вместимость пробирки не более 2 мл. Объем реагента в пробирке 1,75 мл.

Меры предосторожности:

- Только для профессионального использования медицинским персоналом клинико-диагностических лабораторий.
- Набор реагентов cobas HBV не валидирован для использования в качестве скринингового теста на наличие ВГВ в крови и ее продуктах.
- Все реагенты набора cobas HBV предназначены для однократного применения, хранение вскрытых флаконов не допускается. Программа cobas 4800 отслеживает расходование реагентов и резервуаров для них и отвергает использованные ранее.
- Все образцы нужно рассматривать как потенциально инфекционные и соблюдать при работе с ними стандартные правила биологической безопасности.
- Все материалы человеческого происхождения должны рассматриваться как потенциально инфекционные, работать с ними нужно с соблюдением стандартных мер предосторожности.
- Нельзя замораживать цельную кровь и другие образцы, находящиеся в первичных пробирках.
- Для выполнения теста используйте только входящие в состав системы или рекомендованные для нее производителем расходные материалы.

Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.)

- Сведения о безопасности материалов (MSDS или паспорт безопасности) доступны по запросу в вашем региональном представительстве компании Roche.
- Любое отклонение от инструкции может повлиять на результаты теста.
- При отсутствии адекватного контроля перекрестных контаминаций при работе с образцами могут быть получены ложноположительные результаты.
- Противопоказаний в рамках установленного назначения не имеет.

Показания к использованию

Набор реагентов для количественного определения ДНК вируса гепатита В в образцах плазмы и сыворотки крови человека методом амплификации нуклеиновых кислот на системе модульной cobas 4800 (cobas HBV/c4800 HBV AMP/DET) является тестом для *in vitro* диагностики для детекции и количественного анализа ДНК вируса гепатита В (ВГВ) в образцах плазмы с ЭДТА и сыворотки крови человека, полученных от инфицированных ВГВ лиц на системе модульной cobas 4800.

Набор реагентов cobas HBV предназначен для помощи при наблюдении инфицированных ВГВ пациентов, получающих противовирусную терапию. Использование теста позволяет определять исходные уровни ДНК ВГВ и уровни во время лечения для оценки вирусологического ответа.

Результаты данного теста необходимо интерпретировать в контексте всех значимых клинических и лабораторных показателей.

Данный продукт предназначен для диагностики *in vitro* (IVD).

Противопоказания

Противопоказаний в рамках установленного назначения не заявлено.

Сбор образцов (более подробно описано по тексту основной инструкции выше)

Кровь должна быть собрана в пробирки для отделения сыворотки SST™, пробирки для отделения плазмы BD Vacutainer® PPT™ для молекулярной диагностики или в стерильные пробирки с ЭДТА в качестве антикоагулянта. В качестве антикоагулянта используется ЭДТА (К2ЭДТА и К3ЭДТА). Для подготовки образцов сыворотки и плазмы крови необходимо следовать инструкциям производителя пробирок.

Маркировка

Этикетки и процесс маркировки соответствуют серийным стандартам EN ISO 18113, EN ISO 15223. В соответствии с ДИРЕКТИВАМИ ЕС Roche Diagnostics использует следующие символы и знаки:

Символ	Определение	Символ	Определение
	Вспомогательное программное обеспечение		для диагностики <i>in vitro</i>
	Обратитесь к инструкции		Производитель

Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.)

	Номер лота		Рассчитано на <n> тестов
	Номер по каталогу		Температурный диапазон
	Состав набора		Использовать до
	Дистрибьютеры		Глобальный номер товара
	СЕ-маркировка		Штрих-код

Маркировка картонной упаковки

- Наименование изделия
- Каталожный номер
- Краткое назначение изделия
- Число тестов, на которое рассчитан набор
- Предупреждение: для диагностики in-vitro
- Диапазон температур хранения
- Сокращенное наименование теста
- Торговая марка
- Каталожный номер коробки
- Логотип производителя
- Состав и фасовка набора реагентов
- Название и адрес производителя
- Названия и адреса некоторых дистрибьюторов
- Информация о торговой марке
- Копирайт
- СЕ-маркировка
- Метка UDI (уникальный идентификатор товара):
 - Штрихкод
 - Глобальный номер товара
 - Номер лота
 - Срок годности (использовать до)
 - Каталожный номер

Маркировка флаконов с реагентами

- Наименование реагента
- Объем содержимого флакона
- Предупреждение: для диагностики in-vitro
- Диапазон температур хранения
- Каталожный номер
- Код производства

Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.)

- Номер лота
- Срок годности (использовать до)
- Адрес и название производителя
- Штрихкод

Маркировка карточки-вкладыша (1)

- Название изделия
- Сокращенное название изделия
- Номер лота набора
- Номер лота реагента MMX R1
- Номер лота реагента HBV MMX R2
- Номер лота реагента DNA QS
- Указание системы для использования изделия и необходимых версий ПО
- Адрес производителя
- Каталогный номер карточки-вкладыша

Маркировка карточки-вкладыша (2)

- Сокращенное название изделия
- Краткое назначение изделия
- Значок IVD
- Номер лота набора
- Номер лота реагента MMX R1
- Номер лота реагента HBV MMX R2
- Номер лота реагента DNA QS
- Указание системы для использования изделия и необходимых версий ПО
- Ссылка на сайт с инструкцией
- Адрес производителя
- Каталогный номер карточки-вкладыша

Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.)

Маркировка упаковки на русском языке

Набор реагентов для количественного определения ДНК вируса гепатита В в образцах плазмы и сыворотки крови человека методом амплификации нуклеиновых кислот на системе модульной cobas 4800 (cobas HBV/c4800 HBV AMP/DET).

Состав:

1. Реагент MMX R1 во флаконе, объем 1,75 мл, 10 шт.
2. Реагент HBV MMX R2 во флаконе, объем 0,5 мл, 10 шт.
3. Количественный стандарт ДНК (DNA QS) во флаконе, объем 1,75 мл, 10 шт.
4. Информационная карточка-вкладыш – 2 шт.

Регистрационное удостоверение № _____ от _____

Срок годности см. на упаковке (изделие стабильно максимально 24 мес. с момента производства, дату производства см. в сертификате анализа)

Температура хранения см. на упаковке

Номер лота см. на упаковке



Производитель: «Roche Diagnostics GmbH», Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany

Изделие предназначено для диагностики in-vitro

Уполномоченный представитель производителя на территории РФ: Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2 Тел: +7 495 229-69-99, факс: +7 495 229-62-64. E-mail: moscow.reception_dia@roche.com

Ссылка для получения «Инструкции по использованию»

Кат.номер 06979564190

Требования к маркировке групповой упаковки (транспортной тары), установленные изготовителем

Товар с транспортной (групповой) маркировкой упаковки используется только для перемещения изделия с производственной площадки до собственного склада производителя на территории страны изготовителя. Т.о. товар с транспортной маркировкой не поставляется на территорию РФ. На транспортной маркировке указаны сведения, имеющиеся на регулярной маркировке, в том числе на производства продукта фиксирована.

Условия транспортировки

Перед отправкой с завода продукт проходит контрольные проверки. Международные символы на упаковке и специальные инструкции по обращению указывают транспортировщику, как следует обращаться с этим продуктом. При получении продукта внимательно осмотрите упаковку. При наличии любых следов неправильного обращения или повреждения немедленно обратитесь в отдел обслуживания клиентов компании «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностика ГмбХ") или к региональному поставщику.

Транспортировка осуществляется всеми видами транспорта в крытых транспортных средствах в соответствии с правилами перевозки грузов, действующими на каждом виде транспорта. Температура при транспортировке 2-8°C.

Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.)

Требования к охране окружающей среды

Медицинское изделие при использовании, транспортировке и хранении не оказывает негативного воздействия на человека и окружающую среду при соблюдении условий применения и мер предосторожности, указанных в инструкции.

Стерилизация

Изделие поставляется нестерильным. Не подлежит повторному использованию и/или стерилизации пользователем.

Утилизация

Во избежание возможного загрязнения окружающей среды наборы реагентов cobas HBV с истекшим сроком годности или использованные флаконы, а также отходы использованных реагентов должны утилизироваться в соответствии с местными государственными и/или больничными нормативными требованиями.

Правильное уничтожение и утилизация будет поддерживать сохранение природных ресурсов и содействовать защите здоровья человека и окружающей среды.

Утилизация отходов упаковки.

Упаковка продукции «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностикс ГмбХ") разработана с целью сведения к минимуму загрязнения окружающей среды при сохранении целостности продукта во время транспортировки и хранения. Упаковочные отходы должны утилизироваться в местных пунктах сбора упаковки, в специализированные контейнеры, расположенные в муниципалитетах.

Утилизация изделия с истекшим сроком годности и отходов, использованных реагентов.

При утилизации и уничтожении изделий с истекшим сроком годности, а также отходов, использованных реагентов, необходимо действовать в соответствии с гигиеническими нормативами и следовать официальным инструкциям по утилизации и уничтожению потенциально инфекционного и химического материала, принятым на территории Российской Федерации и в данном ЛПУ.

Ключевыми вопросами в стратегии управления отходами является оптимизация тактик и подходов к конечным продуктам, а также минимизация возможного загрязнения окружающей среды.

Более подробную информацию можно получить у производителя / уполномоченного представителя производителя.

Утилизация должна проводиться в соответствии с местными нормами законодательства, а также в соответствии с протоколами медицинского учреждения, где используются данные медицинские изделия.

Не утилизировать совместно с бытовыми отходами.

Гарантийные обязательства

Производитель компания «Roche Diagnostics GmbH» («Рош Диагностикс ГмбХ») гарантирует, что Набор реагентов для количественного определения ДНК вируса гепатита В в образцах плазмы и сыворотки крови человека методом амплификации нуклеиновых кислот на системе модульной

Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.)

cobas 4800 (cobas HBV/c4800 HBV AMP/DET) соответствует спецификациям, заявленным в Инструкции. Производитель несет ответственность за работу изделий только в случае их правильного использования в соответствии с Инструкцией, а также соблюдения правил хранения и транспортировки. Производитель гарантирует безопасность медицинского изделия, отсутствие недопустимого риска причинения вреда жизни, здоровью человека и окружающей среде при использовании набора реагентов по назначению в условиях, предусмотренных производителем.

Изделия должны использоваться только до истечения срока годности, который указан на упаковке. НАСТОЯЩАЯ ОГРАНИЧЕННАЯ ГАРАНТИЯ ЗАМЕНЯЕТ СОБОЙ ИНЫЕ ГАРАНТИИ, ОДНОЗНАЧНО ВЫРАЖЕННЫЕ ИЛИ ПОДРАЗУМЕВАЕМЫЕ, ВКЛЮЧАЯ ЛЮБУЮ ПОДРАЗУМЕВАЕМУЮ ГАРАНТИЮ ПРИГОДНОСТИ ДЛЯ КОММЕРЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИЛИ ДЛЯ ЛЮБОЙ ИНОЙ ЦЕЛИ. КОМПАНИЯ ROCHE DIAGNOSTICS GmbH НЕ НЕСЕТ ОТВЕТСТВЕННОСТИ ЗА СЛУЧАЙНЫЕ, НЕПРЯМЫЕ, СПЕЦИАЛЬНЫЕ ИЛИ КОСВЕННЫЕ УБЫТКИ.

По вопросам, связанным с качеством изделий, а также с их работой, нужно обращаться к Уполномоченному представителю производителя на территории РФ:

Общество с ограниченной ответственностью «Рош Диагностика Рус» (ООО «Рош Диагностика Рус»), 107031, Москва, Трубная площадь, д.2, тел.: (495) 229-69-99, факс: (495) 229-62-64

Претензии по качеству (рекламация)

Порядок предъявления рекламаций и ответов на них регулируется гражданским правом. Рекламация может предъявляться только по таким вопросам, которые не являлись предметом приемки товара, произведенной в соответствии с условиями договора.

По всем вопросам, связанным с обслуживанием изделия, необходимо обратиться к Уполномоченному представителю производителя.

В случае рекламации обращаться к производителю и / или уполномоченному представителю производителя.

*** Примечание:**

- 1) Система cobas 4800 System – Система модульная cobas 4800 для ПЦР-диагностики in vitro, с принадлежностями (Регистрационное удостоверение № ФСЗ2011/09271 от 19.09.2016 г.).
- 2) Программа cobas 4800 System Application Software (Core) 2.1.0 или более поздней версии – Диск с программным обеспечением cobas 4800 (SW CD cobas 4800 Software) (Регистрационное удостоверение № ЗС2011/09271 от 19.09.2016 г.).
- 3) Планшет cobas4800 System Extraction Plate (глубоколуночный) 2,0 мл. - Планшет с глубокими лунками объемом 2 мл для системы модульной cobas 4800 (Extraction Plate 2.0 ml) (Регистрационное удостоверение № РЗН 2018/7435 от 01.08.2018 г.).
- 4) Планшет cobas 4800 System AD (микропланшет) 0,3 мл - Микропланшет с лунками объемом 0.3 мл, 1 уп. х 50 шт. (Регистрационное удостоверение № ФСЗ2011/09271 от 19.09.2016 г.).
- 5) Аппликатор для заклеивающей пленки - Аппликаторы для заклеивания планшетов плёнкой, 1-20 шт. (Регистрационное удостоверение № ФСЗ2011/09270 от 01.03.2017 г.).
- 6) CORE наконечники, 1000 мкл, 96 шт. в штативе - Наконечники большого объема с фильтром, 1000 мкл (High vol. CO-RE Tips, Filter, 1000 мкл) (Регистрационное удостоверение № ФСЗ2011/09234 от 03.03.2011г.).
- 7) Резервуар для реагентов, 200 мл - Резервуары для реагентов объемом 200 мл (Регистрационное удостоверение № ФСЗ2011/09271 от 19.09.2016 г.).
- 8) Резервуар для реагентов, 50 мл - Резервуары для реагентов объемом 50 мл (Регистрационное удостоверение № ФСЗ2011/09271 от 19.09.2016 г.).

Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.)

- 9) Штатив на 24 позиции - Штатив с 24-мя лунками для образцов (Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2011/09271 от 19.09.2016 г.).
- 10) Штатив на 32 позиции - Штативы для образцов на 32 позиции (Регистрационное удостоверение № ФСЗ2011/09234 от 03.03.2011г.).
- 11) Пакет для твердых отходов - Пакеты для отходов (маленькие, в рулоне) (Регистрационное удостоверение № ФСЗ2011/09271 от 19.09.2016 г.).
- 12) Пластиковый рукав Hamilton STAR - Рукав для сброса отходов (Регистрационное удостоверение № ФСЗ2011/09271 от 19.09.2016 г.).
- 13) Реагент для промывки 240 и 960 тестов (cobas 4800 System Wash Buffer Kit 240,960)- (Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2011/09492 от 13.04.2011 г.).

[Перевод с немецкого и английского языков на русский язык]

[На бланке нотариальной конторы «Нотариальная контора Зеелер энд Д-р. Феллмет»]

Нотариальная контора Зеелер энд Д-р. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth) • Q7, 23 • 68161 МАННХАЙМ

Удостоверение копии

Настоящим сегодня подтверждается верность копии с предоставленного оригинала документа.

г. Маннхайм, [Штамп: 05 июля 2019 г.]

/подпись/

Рольф Гленц (Rolf Glenz),
временно исполняющий обязанности
нотариуса г. Маннхайм Клаудии Зеелер

[Печать нотариуса: Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)
Нотариус в г. Маннхайм]

Нотариальная контора Зеелер энд Д-р. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth) • Q7, 23 • 68161 МАННХАЙМ •
Идентификационный номер плательщика НДС DE308834223

ТЕЛ. +49 621 860 862 - 0 • ФАКС +49 621 860 862 - 89 • KANZLEI@NOTARIAT-Q7.DE •
WWW.NOTARIAT-Q7.DE

[На бланке компании «Рош Диагностикс ГмбХ»]

[Далее следует текст документа «Инструкция по применению на медицинское изделие “Набор реагентов для количественного определения ДНК вируса гепатита В в образцах плазмы и сыворотки крови человека методом амплификации нуклеиновых кислот на системе модульной cobas 4800 (cobas HBV/c4800 HBV AMP/DET)”, Вер. 2.0», представленного на русском языке]

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

«Рош Диагностикс ГмбХ»

(Roche Diagnostics GmbH)

Сандхофер Штрассе 116, D-68305 Маннхайм, Германия

(Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany)

АДРЕС МЕСТА ПРОИЗВОДСТВА

«Рош Молекуляр Системс, Инк.»

(Roche Molecular Systems, Inc.),

1080, ЮС Хайвей 202 Сауф, Бранчбург, Нью-Джерси 08876, США

(1080 U.S. Highway 202 South, Branchburg, New Jersey 08876, USA)

Утверждено

«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Дата: 04 июля 2019 г.

/подпись/

Андреа Вебер (Andrea Weber)

Менеджер по международно-правовому регулированию

Штамп [Штамп: «Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Сандхофер Штрассе 116

D-68305 Маннхайм

(Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim)]

«Рош Диагностикс ГмбХ»; Сандхофер Штрассе 116; D-68305 Маннхайм (Roche Diagnostics GmbH; Sandhofer Strasse 116; D-68305 Mannheim); тел.: +49 621 759 0; факс: +49 621 759 2890

Место нахождения органа управления: г. Маннхайм – Регистрационный суд: суд первой инстанции г. Маннхайма, № в торговом реестре: 3962 – Правление: д-р Урсула Редекер, председатель; Андреас Шмитц

Председатель наблюдательного совета: д-р Северин Шван

[Гербовая печать: Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)
Нотариус в г. Маннхайм]

Перевод данного текста выполнен переводчиком Черноситовым Сергеем Игорьевичем.

ПОДПИСЬ

Российская Федерация

Город Москва.

Девятнадцатого июля две тысячи девятнадцатого года.

Я, Прокошенкова Елена Евгеньевна, нотариус города Москвы, свидетельствую подлинность подписи переводчика Черноситова Сергея Игорьевича.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 21/86-н/77-2019- 20-516

Взыскано государственной пошлины (по тарифу): 100 руб. 00 коп.

Уплачено за оказание услуг правового и технического характера: 200 руб. 00 коп.

ГЕРБОВАЯ ПЕЧАТЬ
НОТАРИУСА

Е.Е. Прокошенкова

ПОДПИСЬ

Прошнуровано, пронумеровано и скреплено печатью 56 лист(-а, -ов)

Е.Е. Прокошенкова

ПОДПИСЬ

Всего прошнуровано,
пронумеровано и скреплено
печатью 56

листов.

Нотариус

Российская Федерация

Город Москва

Девятнадцатого июля две тысячи девятнадцатого года

Я, Прокошенкова Елена Евгеньевна, нотариус города
Москвы, свидетельствую верность копии представленного
мне документа.

Зарегистрировано в реестре: № 21/86-н/77-2019- 20-520

Взыскано государственной пошлины (по тарифу): 580 р.

Уплачено за оказание услуг правового и технического характера: 2900 р.

Е.Е. Прокошенкова