



SEELER & DR.FELLMETH

NOTARE

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

Beglaubigte Ablichtung

Die Übereinstimmung nachstehender Fotokopie mit dem Original wird hiermit beglaubigt.

Mannheim, den 12. JAN. 2022

Claudia Seeler
Notarin in Mannheim



ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ**(INSTRUCTION FOR USE)****НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ**

Реагенты в кассете DPX для обнаружения нуклеиновых кислот парвовируса B19 генотипов 1, 2, 3 и вируса гепатита А (ВГА) генотипов I, II, III в крови человека на системе автоматизированной cobas® 6800 (cobas® DPX) производства Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

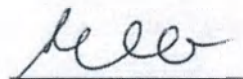
РАЗРАБОТЧИК:

Roche Diagnostics GmbH, "Рош Диагностикас ГмбХ", Германия.
Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

Approved by

Roche Diagnostics GmbH

Date: 11 January 2022



Andrea Weber
Manager Global Regulatory Affairs

Stamp Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Straße 116
D-68305 Mannheim

2022

cobas® DPX

**Реагенты в кассете DPX для обнаружения
нуклеиновых кислот парвовируса В19 генотипов
1, 2, 3 и вируса гепатита А (ВГА) генотипов I, II, III в
крови человека на системе автоматизированной
cobas® 6800 (cobas® DPX)**

Для диагностики in vitro

cobas® DPX	P/N: 07001088190
cobas® DPX Control Kit	P/N: 07001126190
cobas® Buffer Negative Control Kit	P/N: 07002238190
cobas omni MGP Reagent	P/N: 06997546190
cobas omni Specimen Diluent	P/N: 06997511190
cobas omni Lysis Reagent	P/N: 06997538190
cobas omni Wash Reagent	P/N: 06997503190

Содержание

Назначение	4
Описание теста	4
Реагенты и материалы	7
Реагенты и контроли cobas® DPX.....	7
Реагенты cobas omni для пробоподготовки	10
Хранение реагентов и правила работы с ними	11
Необходимые дополнительные материалы	12
Необходимое оборудование и программное обеспечение	12
Меры предосторожности и правила работы с реагентами	13
Меры предосторожности	13
Обращение с реагентами	14
Надлежащая лабораторная практика	14
Сбор, транспортировка, хранение и пулирование образцов	15
Образцы от живых доноров.....	15
Инструкция по работе с набором	17
Автоматизированное раскапывание и пулирование образцов (дополнительно)...	17
Установка отсекающей величины для парвовируса B19.....	17
Рекомендации по процедуре	17
Выполнение теста cobas® DPX.....	18
Результаты	19
Контроль качества и валидности результатов	19
Интерпретация результатов.....	20
Повторное тестирование индивидуальных образцов	21
Ограничения процедуры.....	21

Результаты неклинических испытаний теста	22
Основные характеристики набора. Образцы от живых доноров.....	22
Предел обнаружения (LoD)	22
Линейный диапазон количественного определения парвовируса В19.....	23
Воспроизводимость	24
Точность	24
Способность выявлять разные генотипы ВГА.....	25
Верификация генотипов парвовируса В19	26
Аналитическая специфичность	27
Аналитическая специфичность: интерферирующие вещества.....	28
Корреляция.....	29
Системные нарушения	31
Перекрестная контаминация	31
Результаты клинических испытаний.....	32
Воспроизводимость	32
Дополнительная информация	34
Основные характеристики теста	34
Условные обозначения.....	35
Производитель и распространители.....	36
Товарные знаки и патенты	36
Авторское право.....	36
Литература	37
Редакция документа	40

Назначение

Тест cobas® DPX является *in vitro* тестом для прямого количественного определения ДНК парвовируса В19 генотипов 1, 2 и 3 и прямого качественного выявления РНК вируса гепатита А (ВГА) генотипов I, II и III в плазме крови человека.

Тест предназначен для внутривидового количественного анализа ДНК парвовируса В19 либо для одновременного количественного анализа ДНК парвовируса В19 и детекции РНК ВГА в плазме, предназначенной для производства и полученной от доноров цельной крови, компонентов крови или плазмы. Донорская плазма и производственные пулы могут тестироваться индивидуально или в пулах, состоящих из аликвот индивидуальных образцов.

Данный тест не предназначен для тестирования образцов пуповинной крови.

Данный тест не предназначен для помощи при диагностике инфекций, вызываемых парвовирусом В19 или ВГА.

Описание теста

Введение: скрининг крови на гемотрансмиссивные инфекции

Парвовирус человека В19 — это небольшой безоболочечный вирус с геномом, представленным одноцепочечной ДНК, относящийся к роду *Erythrovirus* семейства *Parvoviridae*¹. Эритровирусы человека разделяют на три генотипа: генотип 1 (штаммы В19), генотип 2 (штаммы А6) и генотип 3 (штаммы V9/D91/1)^{2,3}. Подавляющее большинство вирусных изолятов относится к генотипу 1¹. Генотип 2 спорадически выявляют в США, Европе и Южной Америке, преимущественно среди пациентов, рожденных до 1940 года¹. Генотип 3 встречается преимущественно в Северной и Западной Африке, но также был выявлен во Франции¹.

Парвовирус В19 является широко и повсеместно распространенным патогеном. Частота выявления антител класса IgG к В19, указывающих на перенесенную инфекцию, увеличивается с возрастом и составляет около 20 % у детей в возрасте от 1 до 4 лет, более 60 % у взрослых, а у пожилых людей достигает 85 %^{4–6}. Несмотря на большую частоту выявления антител в общей популяции, виремия или присутствие вирусной ДНК выявляются редко⁴. Клинические проявления инфекции и их тяжесть зависят от иммунологического и гематологического статуса инфицированного организма^{1,7,8}.

У иммунокомпетентных лиц инфекция часто протекает бессимптомно или приводит к умеренному, самопрекращающемуся заболеванию, проявляющемуся в виде инфекционной эритемы («пятой болезни») у детей или артропатии у взрослых^{1,7,9,10}. Парвовирус В19, однако, может вызывать тяжелые заболевания, например преходящую апластическую анемию у пациентов с гематологическими нарушениями, водянку плода, конгенитальную анемию или выкидыш у беременных женщин^{1,7,11–13}. Частота выявления парвовируса В19 среди доноров крови и плазмы варьируется от 0,16 % до 0,9 %, преимущественно с очень низкой концентрацией вирусной ДНК^{14–18}. Данные от производителей плазмы указывают на еще более низкие показатели распространенности¹⁹.

Парвовирус В19 обычно передается респираторным путем, однако также может передаваться с продуктами плазмы крови или при переливании эритроцитов^{1,20}. В литературе описаны случаи выявления ДНК парвовируса В19 в продуктах плазмы, в том числе в концентрате фактора VIII и других факторах свертываемости, в подвергнутых сольвент-детергентной обработке пулах плазмы, а также у их реципиентов^{20–30}. Установлена связь между передачей вируса с продуктами плазмы и размерами пулов плазмы, случаями острой бессимптомной инфекции парвовируса В19, высокой концентрацией вирусной ДНК (до 10¹² МЕ/мл) в вирус-содержащих донациях, а также резистентностью парвовируса В19 к большинству методов вирусной инактивации и элиминации, таких как сольвент-детергентная (С/Д) обработка и пастеризация^{20,21,27–30}. Описано всего несколько случаев передачи парвовируса В19 при переливании эритроцитов²⁰. Кроме того, крайне редко регистрируются случаи инфицирования

реципиентов компонентов крови, в которых ДНК парвовируса В19 содержится в низкой или средней концентрации ($< 10^6$ МЕ/мл)²⁰.

Вирус гепатита А (ВГА) — это небольшой безоболочечный РНК-содержащий вирус, принадлежащий к роду *Hepatovirus* семейства *Picornaviridae*³¹. ВГА распространен повсеместно и передается фекально-орально, преимущественно при тесных бытовых контактах^{32–34}. Известны несколько генотипов и субтипов вируса³⁴. Инфекция наиболее широко распространена в развивающихся странах с низкими санитарными стандартами. В этих странах инфекция обычно передается в раннем возрасте, что приводит к появлению протективных антител к ВГА у значительной части населения^{31–34}. В развитых странах снижение интенсивности циркуляции ВГА и доступность вакцин привели к сдвигу заболеваемости в более старшие возрастные группы^{31, 34}. В Северной Европе, Японии, Канаде и США распространенность вируса в общей популяции крайне низка ($\sim 0,01$ %), а вспышки инфекции в основном случаются в группах риска, например среди путешественников в эндемичные регионы^{32, 33}.

Протекание инфекции ВГА может варьироваться от бессимптомной инфекции (преимущественно у детей) до фульминантного гепатита, приводящего в некоторых случаях к смерти^{31, 32}. ВГА вызывает острую инфекцию, которая никогда не переходит в хроническую форму, поэтому посттрансфузионная передача ВГА случается редко и центры крови не тестируют донации на наличие ВГА, полагаясь вместо этого на анамнез донора для исключения доноров с гепатитом в анамнезе³⁵. Описано всего несколько случаев посттрансфузионной инфекции ВГА, приведшей к развитию умеренного заболевания печени у реципиента^{36, 37}. Несмотря на возможность присутствия инфекционного ВГА в крови в период серологического окна, риск посттрансфузионной передачи ВГА очень мал^{35, 38}. Также описаны случаи передачи ВГА от доноров с бессимптомной вирусемией^{35–38}. ВГА не имеет липидной оболочки и поэтому с трудом инактивируется при С/Д-обработке или пастеризации, например при производстве продуктов плазмы³⁵. По этой причине описаны случаи передачи ВГА с продуктами плазмы, преимущественно с факторами свертывания крови^{36, 39, 40}.

Одна донация гипотетически может содержать одновременно и ДНК парвовируса В19, и РНК ВГА, однако распространенность коинфекции парвовируса В19/ВГА среди доноров недостаточно изучена и мало описана в литературе^{41–43}. Описаны редкие случаи коинфекции парвовируса В19/ВГА у детей, однако эта когорта не относится к донорской популяции^{41–43}. Риск коинфекции может быть рассчитан на основании данных о распространенности каждого вируса. Распространенность ВГА среди доноров полностью не установлена, однако известно, что в общей популяции частота его выявления составляет $\sim 0,01$ % и еще ниже среди доноров плазмы ($\sim 0,0004$ %)^{32, 33, 44, 45}. Учитывая, что распространенность парвовируса В19 составляет $\sim 0,9$ %^{14–18}, рассчитанный риск коинфекции В19/ВГА составляет $\sim 0,0000036$ % ($0,0004$ % $\times$ $0,9$ %) или 1 на $\sim 28\,000\,000$ донаций.

Обоснование тестирования нуклеиновых кислот (NAT)

Тестирование нуклеиновых кислот (NAT) может применяться для выявления контаминации ВГА и парвовируса В19. В начале 2000-х годов некоторые производители плазмы инициировали NAT-скрининг производственной плазмы на РНК ВГА и ДНК парвовируса В19 в ответ на сообщения о случаях передачи обоих вирусов с продуктами плазмы⁴⁶. Целями NAT-скрининга в ходе внутрипроизводственного тестирования были выбраковка всех ВГА-содержащих донаций и снижение нагрузки парвовируса В19 в пулах плазмы⁴⁷. С 2004 г. согласно требованиям Европейской фармакопеи все производители должны гарантировать, что концентрация ДНК парвовируса В19 в пулах для производства анти-D иммуноглобулина человека и в пулах плазмы, подвергшихся вирусной инактивации, не превышает 10^4 МЕ/мл⁴⁸. Аналогично FDA с 2009 г. рекомендует всем производителям проводить NAT-тест на парвовирус В19 для всех производимых из плазмы продуктов, чтобы гарантировать вирусную нагрузку ДНК парвовируса В19 в производственных пулах не выше 10^4 МЕ/мл⁴⁷. В настоящее время регулирующие органы США и Европы не требуют проведения NAT-скрининга производственных пулов плазмы на ВГА, однако согласно европейским нормативным требованиям тесты NAT, используемые для выявления ВГА в ходе внутрипроизводственного тестирования пулов, при выявлении РНК ВГА должны обладать чувствительностью не менее 100 МЕ/мл⁴⁹.

Принципы теста

Тест **cobas® DPX** является дуплексным тестом, выполняемым в системе **cobas® 6800 System** или **cobas® 8800 System**. Тест **cobas® DPX** позволяет одновременно проводить количественный анализ ДНК парвовируса В19 генотипов 1, 2 и 3 и качественное выявление РНК вируса гепатита А (ВГА) генотипов I, II и III в плазме человека.

Процедуры, лежащие в основе теста

Тест **cobas® DPX** основан на методе ПЦР в реальном времени с полностью автоматизированной пробоподготовкой (выделением и очисткой нуклеиновых кислот) с последующей ПЦР-амплификацией и детекцией. Системы **cobas® 6800/8800 Systems** состоят из модуля подачи образцов, модуля переноса, модуля обработки и аналитического модуля. Автоматизированное управление данными осуществляется программой **cobas® 6800/8800**, которая определяет результаты количественного теста (в МЕ/мл) для парвовируса В19 относительно количественного стандарта (КС), калиброванного относительно Международного стандарта ВОЗ для В19⁴⁷. Программа **cobas® 6800/8800** также выдает результаты для вируса гепатита А как нереактивные, реактивные или невалидные. Результаты можно просматривать непосредственно на экране системы и распечатывать в виде отчета.

Образцы можно тестировать индивидуально или в пулах, состоящих из нескольких образцов. Прибор **cobas p 680** или прибор **Hamilton Microlab® STAR IVD** с программным обеспечением **cobas® Synergy** (**cobas® Synergy Core**) могут применяться на преаналитическом этапе для пулирования образцов.

Нуклеиновые кислоты донорского образца и вносимых в образец молекул защищенной РНК (Armored RNA) внутреннего контроля (ВК), а также молекул ДНК количественного стандарта (КС) (используемого для контроля процесса пробоподготовки и амплификации/детекции) выделяются одновременно. Вирусные нуклеиновые кислоты освобождаются в результате внесения в образец протеазы и лизирующего реагента. Освободившаяся нуклеиновая кислота связывается с кремниевой поверхностью внесенных в образец магнитных стеклянных частиц. Несвязавшиеся вещества и примеси, например денатурировавшие белки, клеточный дебрис, потенциальные ингибиторы ПЦР (такие как гемоглобин), удаляются на последующих этапах отмывки, и очищенная нуклеиновая кислота элюируется со стеклянных частиц буфером для элюции при повышенных температурах.

Избирательная амплификация нуклеиновых кислот-мишеней из донорского образца достигается благодаря использованию прямого и обратного праймеров, специфичных к вирусу, подобранных к высококонсервативным участкам вирусной нуклеиновой кислоты. Термостабильный фермент ДНК-полимеразы используется для обратной транскрипции и амплификации. В состав мастермикса вместо трифосфата дезокситимина (dTTP) входит трифосфат дезоксиуридина (dUTP), который встраивается во вновь синтезируемые цепи ДНК (ампликон)^{50–52}. Любые контаминирующие ампликоны из предыдущих постановок ПЦР разрушаются ферментом **AmpErase** [урацил-N-гликозилаза], входящим в состав мастермикса для ПЦР, при нагревании на первом этапе термоциклирования. Однако вновь синтезируемые ампликоны не разрушаются, поскольку фермент **AmpErase** инактивируется при нагревании свыше 55 °C.

Мастермикс теста **cobas® DPX** содержит зонды для детекции, специфичные к последовательностям В19 и ВГА, а также ВК и КС. Каждый зонд для детекции, специфичный к В19, ВГА, ВК и КС, мечен одним из четырех флуоресцентных красителей, действующих как репортерный краситель. Каждый зонд также несет еще один (пятый) краситель, который является гасителем. Сигналы от четырех репортерных красителей измеряются при специфичной для каждого красителя длине волны, что обеспечивает одновременную детекцию и дифференциацию амплифицированных мишеней В19, ВГА, ВК и КС^{53, 54}. Флуоресцентный сигнал интактного зонда подавляется гасителем. Во время этапа амплификации ПЦР 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. Одновременная детекция и дифференциация ампликонов мишеней В19, ВГА, а также ВК

07175469001-05RU

Doc Rev. 5.0

6

и КС возможны благодаря измерению флуоресцентного сигнала от четырех репортерных красителей при специфичной для каждого красителя длине волны.

Реагенты и материалы

Реагенты и контроли cobas® DPX

Все неоткрытые емкости с реагентами и контролями должны храниться как рекомендовано в Табл. 1 до Табл. 4.

Табл. 1 Тест cobas® DPX

Тест cobas® DPX Хранить при 2–8 °C Кассета на 96 тестов (P/N 07001088190)		
Компоненты набора	Состав реагента	Количество в наборе
Раствор протеазы (PASE)	Трис буфер, < 0,05 % ЭДТА, хлорид кальция, ацетат кальция, 8 % протеаза EUN210: паспорт безопасности предоставляется по запросу. EUN208: содержит субтилизин, 9014-01-1. Может вызывать аллергическую реакцию.	13 мл
Внутренний контроль DPX и количественный стандарт (DPX IC/QS)	Трис буфер, < 0,05 % ЭДТА, < 0,01 % защищенная РНК (Armored RNA) внутреннего контроля (неинфекционная РНК, заключенная в бактериофаг MS2), < 0,01 % неинфекционная синтетическая ДНК КС В19 в оболочечном белке бактериофага Лямбда, < 0,002 % поли гА РНК (синтетическая), < 0,1 % азид натрия	13 мл
Буфер для элюции (EB)	Трис буфер, 0,2 % метил-4-гидроксibenзоат	13 мл
Мастермикс реагент 1 (MMX-R1)	Ацетат марганца, гидроксид калия, < 0,1 % азид натрия	5,5 мл
DPX мастермикс реагент 2 (DPX MMX-R2)	Трициновый буфер, ацетат калия, глицерин, 18 % диметилсульфоксид, Tween 20, ЭДТА, < 0,06 % dATP, dGTP, dCTP, < 0,14 % dUTP, < 0,01 % прямые и обратные праймеры для парвовируса В19, ВГА, внутреннего контроля и количественного стандарта, < 0,01 % меченые флуоресцентным красителем зонды для парвовируса В19 и ВГА, < 0,01 % меченые флуоресцентным красителем зонды для КС В19 и ВК ВГА, < 0,01 % олигонуклеотидный аптамер, < 0,01 % Z05D ДНК-полимераза, < 0,01 % фермент AmpErase (урацил-N-гликозилаза) (бактериальный), < 0,1 % азид натрия	6 мл

Табл. 2 Набор контролей cobas® DPX Control Kit

Набор контролей cobas® DPX Control Kit

Хранить при 2–8 °C
(P/N 07001126190)

Компоненты набора	Состав реагента	Количество в наборе	Маркировка безопасности и предупреждения *
Двойной положительный контроль DPX (DPX D(+))C)	< 0,001 % синтетическая (защищенная) РНК ВГА в оболочечном белке бактериофага MS2, < 0,001 % синтетическая (плазмидная) ДНК парвовируса В19 в оболочечном белке бактериофага Лямбда, нормальная плазма человека, нереактивная в лицензированных тестах на антитела к В19, негативная по РНК ВГА при тестировании методом ПЦР, с концентрацией ДНК В19, не обнаруживаемой при тестировании методом ПЦР, либо не влияющей на функциональность контроля (≤ 5 МЕ/мл). 0,1 % консервант ProClin® 300**	8 мл (8 × 1 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 за медицинской помощью. P362 + P364: снять загрязненную одежду и выстирать ее перед использованием. P501: утилизировать содержимое/контейнер в специализированном центре. Смесь 55965-84-9: 5-хлоро-2-метил-4-изотиазолин-3-он [EC № 247-500-7] и 2-метил-2Н-изотиазол-3-он [EC № 220-239-6] (3:1)
Высокотитражный положительный контроль DPX (DPX H(+))C)	< 0,001 % синтетическая (плазмидная) ДНК парвовируса В19 в оболочечном белке бактериофага Лямбда, нормальная плазма человека, нереактивная в лицензированных тестах на антитела к В19, негативная по РНК ВГА при тестировании методом ПЦР, с концентрацией ДНК В19, не обнаруживаемой при тестировании методом ПЦР, либо не влияющей на функциональность контроля (≤ 5 МЕ/мл). 0,1 % консервант ProClin® 300**	8 мл (8 × 1 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 за медицинской помощью. P362 + P364: снять загрязненную одежду и выстирать ее перед использованием. P501: утилизировать содержимое/контейнер в специализированном центре. Смесь 55965-84-9: 5-хлоро-2-метил-4-изотиазолин-3-он [EC № 247-500-7] и 2-метил-2Н-изотиазол-3-он [EC № 220-239-6] (3:1)

* Маркировка безопасности продукта соответствует рекомендациям EU GHS.

** Опасное для здоровья вещество.

07175469001-05RU

Doc Rev. 5.0

Табл. 3 Набор буферных отрицательных контролей cobas® Buffer Negative Control Kit

Набор буферных отрицательных контролей cobas® Buffer Negative Control Kit

Хранить при 2–8 °C
(P/N 07002238190)

Компонент набора	Состав реагента	Количество в наборе	Маркировка безопасности и предупреждения
Буферный отрицательный контроль (Buffer-NC)	Трис буфер, ЭДТА, 0,002 % поли гА РНК (синтетическая), < 0,1 % азид натрия	16 мл (16 x 1 мл)	Неприменимо

Реагенты cobas omni для пробоподготовки

Табл. 4 Реагенты cobas omni для пробоподготовки *

Реагенты	Состав реагента	Количество в наборе	Маркировка безопасности и предупреждения **
Реагент cobas omni MGP Reagent (MGP) Хранить при 2–8 °C (P/N 06997546190)	Магнитные стеклянные частицы, трис буфер, 0,1 % метил-4-гидроксibenзоат, < 0,1 % азид натрия	480 тестов	Неприменимо
Дилуэнт для образцов cobas omni Specimen Diluent (SPEC DIL) Хранить при 2–8 °C (P/N 06997511190)	Трис буфер, 0,1 % метил-4-гидроксibenзоат, < 0,1 % азид натрия	4 × 875 мл	Неприменимо
Лизирующий реагент cobas omni Lysis Reagent (LYS) Хранить при 2–8 °C (P/N 06997538190)	42,56 % (м/м) гуанидин тиоцианат **, 5 % (м/о) полидоканол **, 2 % (м/о) дитиотреитол, дигидрат цитрата натрия	4 × 875 мл	  ОПАСНО H302 + H332: вредно при проглатывании или вдыхании. H318: при попадании в глаза вызывает необратимые последствия. H412: вредно для водной флоры и фауны с долгосрочными последствиями. EUH032: при контакте с кислотой выделяет особо токсичный газ. P261: избегать вдыхания пыли/дыма/газа/тумана/паров/аэрозолей. P273: Избегать попадания в окружающую среду. P280: использовать средства для защиты глаз/лица. P304 + P340 + P312: ПРИ ВДЫХАНИИ: вынести пострадавшего на свежий воздух и обеспечить ему полный покой в удобном для дыхания положении. Обратиться в ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР или к врачу-специалисту при плохом самочувствии. 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. P501: утилизировать содержимое/контейнер в специализированном центре. 593-84-0 гуанидин тиоцианат 9002-92-0 полидоканол
Промывочный реагент cobas omni Wash Reagent (WASH) Хранить при 15–30 °C (P/N 06997503190)	Дигидрат цитрата натрия, 0,1 % метил-4-гидроксibenзоат	4,2 л	Неприменимо

* Данные реагенты не входят в набор cobas® DPX. См. перечень необходимых дополнительных материалов (Табл. 7).

** Маркировка безопасности продукта соответствует рекомендациям EU GHS.

07175469001-05RU

Doc Rev. 5.0

10

Хранение реагентов и правила работы с ними

Условия хранения реагентов и работы с ними приведены в Табл. 5 и Табл. 6.

Когда реагенты не загружены в системы **cobas® 6800/8800 System**, они должны храниться при температурах, указанных в Табл. 5.

Табл. 5 Хранение реагентов (когда реагенты не загружены в систему)

Реагент	Температура хранения
cobas® DPX – 96	2–8 °C
Набор контролей cobas® DPX Control Kit	2–8 °C
Набор буферных отрицательных контролей cobas® Buffer Negative Control Kit	2–8 °C
Лизирующий реагент cobas omni Lysis Reagent	2–8 °C
Реагент cobas omni MGP Reagent	2–8 °C
Дилуэнт для образцов cobas omni Specimen Diluent	2–8 °C
Промывочный реагент cobas omni Wash Reagent	15–30 °C

Когда реагенты загружены в системы **cobas® 6800/8800 System**, они хранятся при необходимых температурах и их сроки годности отслеживаются системой. Система допускает использование реагентов, только если они соответствуют всем условиям, приведенным в Табл. 6. Система автоматически блокирует использование реагентов с истекшим сроком годности. Табл. 6 содержит сведения об условиях использования реагентов в соответствии с требованиями систем **cobas® 6800/8800 System**.

Табл. 6 Требования систем **cobas® 6800/8800 System** к срокам хранения реагентов

Реагент	Срок годности набора	Стабильность открытого набора	Число постановок, для которых может использоваться набор	Стабильность после загрузки (общее время в системе, вне холодильника)
cobas® DPX – 96	Не истек	30 дней после первого использования	Максимум 10 постановок	Максимум 8 часов
Набор контролей cobas® DPX Control Kit	Не истек	Неприменимо	Неприменимо	Максимум 8 часов
Набор буферных отрицательных контролей cobas® Buffer Negative Control Kit	Не истек	Неприменимо	Неприменимо	Максимум 10 часов
Лизирующий реагент cobas omni Lysis Reagent	Не истек	30 дней после загрузки *	Неприменимо	Неприменимо
Реагент cobas omni MGP Reagent	Не истек	30 дней после загрузки *	Неприменимо	Неприменимо
Дилуэнт для образцов cobas omni Specimen Diluent	Не истек	30 дней после загрузки *	Неприменимо	Неприменимо
Промывочный реагент cobas omni Wash Reagent	Не истек	30 дней после загрузки *	Неприменимо	Неприменимо

* Время определяется после первой загрузки реагента в системы **cobas® 6800/8800 System**.

Необходимые дополнительные материалы

Табл. 7 Реагенты и расходные материалы для работы с системами cobas® 6800/8800 System

Материал	P/N
Планшет для обработки образцов cobas omni	05534917001
Планшет для амплификации cobas omni	05534941001
Наконечники cobas omni	05534925001
Контейнер для жидких отходов cobas omni	07094388001
Лизирующий реагент cobas omni Lysis Reagent	06997538190
Реагент cobas omni MGP Reagent	06997546190
Дилуэнт для образцов cobas omni Specimen Diluent	06997511190
Промывочный реагент cobas omni Wash Reagent	06997503190
Пакет для твердых отходов	07435967001
Контейнер для твердых отходов	07094361001

Необходимое оборудование и программное обеспечение

Программа cobas® 6800/8800 и аналитический пакет cobas® DPX должны быть установлены на приборе (приборах). Сервер Instrument Gateway (IG) поставляется вместе с системой.

Табл. 8 Приборы

Системы cobas® 6800/8800 System	P/N
Система cobas® 6800 System (опция — подвижная)	05524245001 и 06379672001
Система cobas® 6800 System (фиксированная)	05524245001 и 06379664001
Система cobas® 8800 System	05412722001
Модуль подачи образцов	06301037001
Для автоматизированного раскапывания и пулирования	P/N
Прибор cobas p 680	06570577001
ПО cobas® Synergy для прибора Hamilton Microlab® STAR IVD	07788096001 и 07788339001
Прибор Hamilton Microlab® STAR IVD	04640535001

Дополнительные сведения о первичных и вторичных пробирках для образцов, подходящих приборам, приведены в руководствах пользователя систем cobas® 6800/8800 System и прибора cobas p 680 или в поддержке пользователя ПО cobas® Synergy.

Примечание. Обратитесь в ваше региональное представительство Roche за подробным списком штативов для образцов, штативов для засоренных наконечников и подставок для штативов, подходящих приборам.

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 и амплификационные смеси.

- Только для диагностики *in vitro*.
- 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^{55, 56}. Данную процедуру может выполнять только персонал, обученный работе с инфекционными материалами, а также работе с тестом **cobas® DPX**, системами **cobas® 6800/8800 System** и (дополнительно) прибором **cobas p 680** или прибором **Hamilton Microlab® STAR IVD** с приложением **cobas® Synergy Core**.
- Все материалы человеческого происхождения должны рассматриваться как потенциально инфекционные, работать с ними нужно с соблюдением стандартных мер предосторожности. При разливе материалов немедленно проведите дезинфекцию свежеприготовленным 0,5%-м раствором гипохлорита натрия в дистиллированной или деионизованной воде (соответствует разведению 1:10 бытовой хлорки) или следуйте стандартным инструкциям, принятым в вашей организации.
- Набор контролей **cobas® DPX Control Kit** содержит плазму, полученную из человеческой крови. Источник был протестирован в лицензированных тест-системах для выявления антител и оказался нереактивным по антителам к B19 IgG и IgM. Тестирование нормальной человеческой плазмы методом ПЦР подтвердило отсутствие РНК ВГА, а также что концентрация ДНК B19 либо не обнаруживается, либо не влияет на функциональность позитивных контролей DPX. Ни один из известных методов не может обеспечить полную гарантию отсутствия инфекционных агентов в продуктах крови человека.
- Не замораживайте цельную кровь.
- Рекомендуются использовать стерильные одноразовые дозаторы и свободные от нуклеаз наконечники. 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 из-за перекрестной контаминации и отсутствия адекватного контроля образцов на этапах пробоподготовки.

Обращение с реагентами

- Работайте со всеми реагентами, контролями и образцами в соответствии с требованиями надлежащей лабораторной практики для предотвращения неполного элюирования образцов и контролей.
- Перед началом работы осмотрите все кассеты реагентов, дилуэнт, лизирующий реагент и промывочный реагент и убедитесь в отсутствии протекания. При наличии протечки не используйте данный материал для постановки теста.
- Лизирующий реагент cobas omni Lysis Reagent 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 наборов cobas® DPX, реагент cobas omni MGP Reagent и дилуэнт для образцов cobas omni Specimen Diluent 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 omni Lysis Reagent, содержащего гуанидин тиоцианат, с раствором гипохлорита натрия (хлорки). Данная смесь может выделять высокотоксичный газ.
- Утилизируйте все материалы, контактировавшие с образцами и реагентами, в соответствии с государственными, федеральными и региональными правилами.

Надлежащая лабораторная практика

- Не пипетируйте ртом.
- Не ешьте, не пейте и не курите в рабочих лабораторных помещениях.
- Работайте с любыми реагентами и образцами в средствах для защиты глаз, лабораторном халате и одноразовых перчатках. Для предотвращения контаминаций меняйте перчатки после работы с образцами, прежде чем начать работу с реагентами наборов cobas® DPX и cobas omni. Не допускайте контаминации перчаток при работе с образцами и контролями.
- Тщательно мойте руки после работы с образцами и компонентами набора и после снятия перчаток.
- 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.
- При разливе реагентов или образцов в приборе cobas® 6800/8800 проведите очистку и дезинфекцию поверхности приборов в соответствии с инструкциями в руководстве пользователя систем cobas® 6800/8800 System.

Сбор, транспортировка, хранение и пулирование образцов

Примечание. Работайте со всеми образцами и контролями как с потенциально инфекционными материалами.

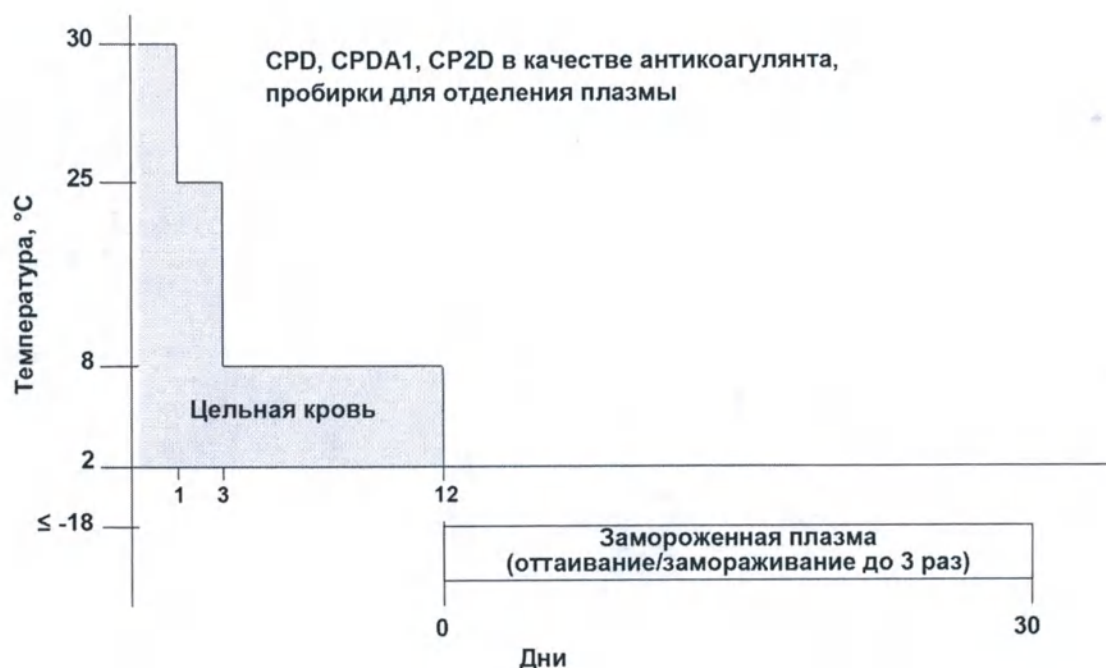
Храните все донорские образцы при указанной температуре.

Стабильность образцов снижается при повышенных температурах.

Образцы от живых доноров

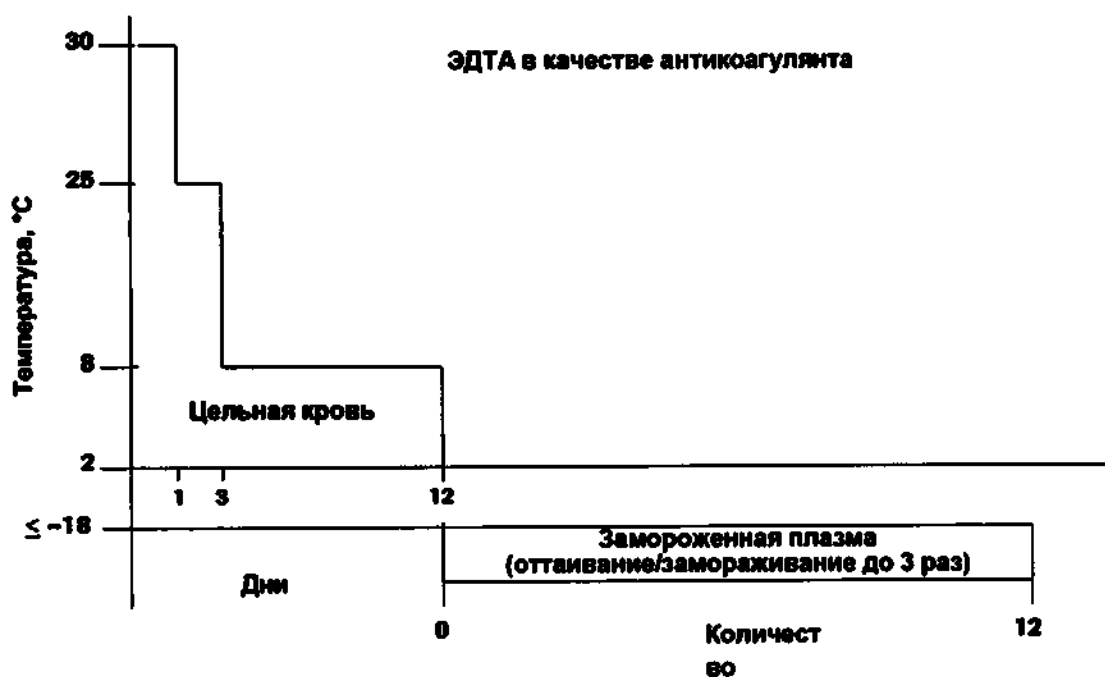
- Для работы с тестом **cobas® DPX** можно использовать плазму, собранную с ЭДТА, CPD, CPDA1, CP2D или 4 % цитратом натрия в качестве антикоагулянта. Следуйте инструкциям производителя пробирок/мешков для сбора образцов по работе с образцами и их центрифугированию.
- Кровь, собранная с CPD, CPDA1, CP2D в качестве антикоагулянта, а также кровь в пробирках для отделения плазмы Becton-Dickinson EDTA Plasma Preparation Tubes (BD PPT™) может храниться до 12 дней при следующих условиях:
 - образцы должны быть центрифугированы в течение 72 часов после забора крови;
 - при хранении при температуре выше 8 °C образцы можно хранить не более 72 часов при температуре до 25 °C и не более 24 часов (в пределах этих 72 часов) при температуре до 30 °C.
 - Помимо описанных выше условий, образцы хранят при температуре 2–8 °C. Кроме того, плазма, отделенная от клеток, может храниться до 30 дней при температуре ≤ -18 °C с тремя допустимыми циклами заморозки/оттаивания. См. Рис. 1.

Рис. 1 Условия хранения донорских образцов



- Кровь, собранная в пробирки с ЭДТА в качестве антикоагулянта, может храниться до 12 дней при следующих условиях:
 - образцы должны быть центрифугированы в течение 72 часов после забора крови;
 - при хранении при температуре выше 8 °С образцы можно хранить не более 72 часов при температуре до 25 °С и не более 24 часов (в пределах этих 72 часов) при температуре до 30 °С.
 - Помимо описанных выше условий, образцы хранят при температуре 2–8 °С. Кроме того, плазма, отделенная от клеток, может храниться до 12 месяцев при температуре ≤ -18 °С с тремя допустимыми циклами заморозки/оттаивания. См. Рис. 2.

Рис. 2 Условия хранения донорских образцов



- Плазма, собранная с 4 % цитратом натрия в качестве антикоагулянта, может храниться до 30 дней при температуре 2–8 °С.
 - при хранении при температуре выше 8 °С образцы могут храниться до 72 часов при температуре до 25 °С и при температуре до 30 °С в течение 24 часов (в пределах этих 72 часов).
 - Помимо описанных выше условий, образцы хранят при температуре 2–8 °С. Кроме того, плазма, отделенная от клеток, может храниться до 12 месяцев при температуре ≤ -18 °С с тремя допустимыми циклами заморозки/оттаивания.
- 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

Автоматизированное раскапывание и пулирование образцов (дополнительно)

Прибор cobas p 680 или ПО cobas® Synergy Core можно использовать как дополнительные компоненты систем cobas® 6800/8800 System для автоматизированного раскапывания и пулирования аликвот нескольких первичных образцов в один пулированный образец.

Более подробные сведения приведены в руководстве пользователя прибора cobas p 680 и в поддержке пользователя ПО cobas® Synergy.

Установка отсекающей величины для парвовируса B19

Системы cobas® 6800/8800 System

Руководитель лаборатории задает отсекающую величину титра парвовируса B19, выбрав настройку отсекающей для пула из 1. Введенная здесь величина используется программой для назначения результата B19V < cut off или B19V ≥ cut off (Табл. 10). Программа автоматически рассчитывает результат на основании заданной отсекающей величины и размера пула.

Ввести отсекающую величину титра парвовируса B19 можно описанными ниже способами.

Отсекающую величину DPX-B19V можно найти в интерфейсе пользователя через Administration (Администрирование) --> Settings (Настройки) --> Processing settings (Настройки обработки) --> Roche tests (Тесты Roche). В разделе Settings (Настройки) тест-специфичного аналитического пакета для теста DPX-B19V отсекающую величину можно установить с помощью кнопки Edit (Редактировать).

ПО cobas® Synergy

Получение конечных результатов тестов B19 и DPX доступно только в ПО cobas® Synergy. При работе с системами cobas® 6800/8800 System они недоступны.

Чтобы ввести отсекающие величины титра парвовируса B19 (в МЕ/мл на объем пула), следуйте инструкциям в поддержке пользователя ПО cobas® Synergy. Для программного обеспечения cobas® 6800/8800 рекомендуется устанавливать отсекающую величину равную 1.

Рекомендации по процедуре

- Не используйте реагенты набора cobas® DPX, набор контролей cobas® DPX Control Kit, набор буферных отрицательных контролей cobas® Buffer Negative Control Kit и реагенты cobas omni после истечения их срока годности.
- Не используйте повторно расходные материалы. Они предназначены только для однократного применения.
- Инструкции по эксплуатации и обслуживанию приборов приведены в руководстве пользователя систем cobas® 6800/8800 System и поддержке пользователя ПО cobas® Synergy.

Выполнение теста cobas® DPX

Подробное описание процедуры теста приведено в руководстве пользователя систем cobas® 6800/8800 System. Подробное описание дополнительных процедур пулирования см. в руководстве пользователя прибора cobas p 680 или в поддержке пользователя ПО cobas® Synergy соответственно.

На Рис. 3 ниже приведена схема постановки теста.

Рис. 3 Процедура теста cobas® DPX

1	Раскапывание и пулирование
2	Создание задания
3	Пополнение реагентов и расходных материалов по запросу системы: • Повторно загрузить промывочный реагент, лизирующий реагент и дилуэнт • Повторно загрузить планшеты для обработки и амплификации • Повторно загрузить магнитные стеклянные частицы • Повторно загрузить тест-специфичные реагенты • Повторно загрузить кассеты с контролями • Повторно загрузить штативы с наконечниками • Заменить штатив для засоренных наконечников
4	Запуск постановки • Загрузить штативы с образцами • Выбрать кнопку start на интерфейсе
5	Обзор и экспорт результатов
6	Выгрузка расходных материалов • Удалить амплификационные планшеты из аналитического модуля • Выгрузить пустые кассеты для контролей • Удалить твердые отходы • Удалить жидкие отходы

Результаты

Системы **cobas® 6800/8800 System** автоматически определяют концентрацию ДНК парвовируса В19 в донорских образцах и контролях. Концентрация ДНК парвовируса В19 выражается в Международных единицах в миллилитре (МЕ/мл). Кроме того, системы **cobas® 6800/8800 System** автоматически выявляют РНК ВГА в образцах и контролях.

Контроль качества и валидности результатов

- Один отрицательный [(-)С] и два положительных контроля [DPX D(+)С и DPX H(+)С] включаются в каждую постановку.
- В программе **cobas® 6800/8800** или отчете проверьте наличие сигнальных сообщений и соответствующих им результатов для проверки валидности постановки.
- Постановка валидна, если ни для одного из трех контролей нет сигнальных сообщений.

Результаты автоматически инвалидируются программой **cobas® 6800/8800**, если отрицательный или положительный контроль невалиден.

Сигнальные сообщения для контролей

Табл. 9 Сигнальные сообщения для отрицательного и положительных контролей

Отрицательный контроль	Сообщение	Результат	Интерпретация
(-)С	Q02	Invalid	Вся постановка признается невалидной, если невалиден результат для (-)С.
Положительный контроль	Сообщение	Результат	Интерпретация
DPX D(+)С	Q02	Invalid	Невалидный результат, рассчитанный титр парвовируса В19 находится вне заданного диапазона, или нереактивный результат по ВГА. Только для В19: невалидный результат по соответствующему КС, или рассчитанный титр парвовируса В19 находится вне заданного диапазона. Только для ВГА: невалидный результат по соответствующему ВК, или нереактивный результат по ВГА.
DPX H(+)С	Q02	Invalid	Невалидный результат, или рассчитанное значение для высокотитражного положительного контроля находится вне заданного диапазона.

Если постановка невалидна, необходимо повторить всю процедуру постановки теста, включая образцы и контроли.

Интерпретация результатов

Для валидной постановки проверьте наличие сигнальных сообщений для каждого образца в программе **cobas® 6800/8800** или отчете. Интерпретация результатов должна быть следующей:

- валидная постановка может содержать как валидные, так и невалидные результаты для индивидуальных донорских образцов в зависимости от сигнальных сообщений, соответствующих образцам;
- результаты образцов валидны только в том случае, если соответствующие положительные и отрицательный контроли данной постановки валидны.

Для каждого образца одновременно измеряются четыре параметра: для парвовируса B19, для ВГА, для количественного стандарта и для внутреннего контроля. Конечные результаты для каждого образца в тесте **cobas® DPX** выдаются программным обеспечением. Донорские образцы, вошедшие в невалидный пул, необходимо тестировать повторно. Помимо общего результата программа **cobas® 6800/8800** выдает отдельные результаты мишеней, которые необходимо интерпретировать указанным ниже образом.

Табл. 10 Интерпретация результатов по отдельным мишеням

Результат мишени	Интерпретация
HAV Non-Reactive	Сигнал мишени ВГА отсутствует, сигнал ВК обнаружен.
HAV Reactive	Сигнал мишени ВГА обнаружен, сигнал ВК может быть или отсутствовать.
B19 < cut off value	Титр B19 ниже отсекающей величины, заданной пользователем; величина титра указывается. B19 Non-Reactive: сигнал мишени ДНК B19 не обнаружен, сигнал КС присутствует. B19 < Titer Min: B19 обнаружен, но рассчитанный титр ниже предела количественного определения теста (LLoQ). Примечание. cobas p 680: отсекающая величина для теста B19 отображается в программном обеспечении систем cobas® 6800/8800 System. cobas® Synergy: отсекающая величина для теста B19 отображается в ПО cobas® Synergy.
B19 ≥ cut off value	Титр B19 превышает отсекающую величину, заданную пользователем; величина титра указывается. B19 > Titer Max: рассчитанный титр выше верхнего предела количественного определения теста (ULoQ) ^a. Примечание. cobas p 680: отсекающая величина для теста B19 отображается в программном обеспечении систем cobas® 6800/8800 System. cobas® Synergy: отсекающая величина для теста B19 отображается в ПО cobas® Synergy.
Invalid	Сигналы мишени ВГА и внутреннего контроля не обнаружены. Нереактивные по ВГА результаты будут выдаваться как невалидные, если титр B19 > 10⁶ МЕ/мл. Сигнал КС B19 не обнаружен, сигнал мишени B19 может быть или отсутствовать.

^a Если необходим количественный результат, исходный образец необходимо развести негативной по парвовирусу B19 плазмой с ЭДТА и повторить тест. Затем умножьте полученный результат на коэффициент разведения.

Повторное тестирование индивидуальных образцов

Пробирки с образцами, для которых по одной мишени получен результат Invalid, должны быть протестированы повторно независимо от валидности результатов по остальным мишеням. Повторный результат теста, который был невалидным для мишени ВГА вследствие высокого титра В19 ($> 10^6$ МЕ/мл), также будет невалидным.

Ограничения процедуры

- Тест cobas® DPX валидирован только для работы с набором контролей cobas® DPX Control Kit, набором буферных отрицательных контролей cobas® Buffer Negative Control Kit, реагентом cobas omni MGP Reagent, лизирующим реагентом cobas omni Lysis Reagent, дилюентом для образцов cobas omni Specimen Diluent и промывочным реагентом cobas omni Wash Reagent в системах cobas® 6800/8800 System.
- Надежность результатов теста зависит от адекватности сбора, хранения и обработки образцов.
- Не используйте для данного теста гепаринизированную плазму, так как гепарин может ингибировать ПЦР.
- Редкие мутации в высококонсервативных участках вирусных геномов, являющихся мишенями теста cobas® DPX, могут препятствовать посадке праймеров или зонда и приводить к занижению титра или получению ложноотрицательного результата теста.
- 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.

Результаты неклинических испытаний теста

Основные характеристики набора. Образцы от живых доноров

Предел обнаружения (LoD)

Международные стандарты ВОЗ

Предел обнаружения (LoD) теста **cobas® DPX** при детекции РНК ВГА и ДНК парвовируса В19 определяли с помощью Международных стандартов ВОЗ для ВГА (код NIBSC 00/560) и парвовируса В19 (код NIBSC 99/802).

Готовили три независимых серии разведений каждого вирусного стандарта в пулированной вирус-негативной человеческой плазме с ЭДТА в качестве антикоагулянта. Каждую серию разведений тестировали с тремя лотами наборов реагентов **cobas® DPX** в среднем в 21 повторе для лота, всего в среднем 189 повторов для каждой концентрации. Для расчета LoD и двустороннего 95%-го фидуциального доверительного интервала для каждого вируса применялся PROBIT-анализ объединенных данных, полученных для всех тестируемых повторов. Суммарные результаты измерения предела обнаружения приведены в Табл. 11 — Табл. 13.

Табл. 11 Результаты PROBIT-анализа LoD для данных, полученных по вирусным стандартам в плазме с ЭДТА

Аналит	Единицы измерения	LoD	Нижний предел доверительного интервала 95 %	Верхний предел доверительного интервала 95 %
ВГА	МЕ/мл	1,1	0,9	1,3
Парвовирус В19	МЕ/мл	13,9	11,7	17,4

Табл. 12 Частота выявления ВГА в плазме с ЭДТА

Концентрация РНК ВГА (МЕ/мл)	Число реактивных	Число валидных повторов	% реактивных	Нижний предел доверительного интервала 95 % (одностороннего)
6	189	189	100 %	98,1 %
3	189	189	100 %	98,1 %
1,5	186	189	98,4 %	98,9 %
0,75	165	189	87,3 %	81,7 %
0,375	119	189	63,0 %	55,7 %

Табл. 13 Частота выявления парвовируса В19 в плазме с ЭДТА

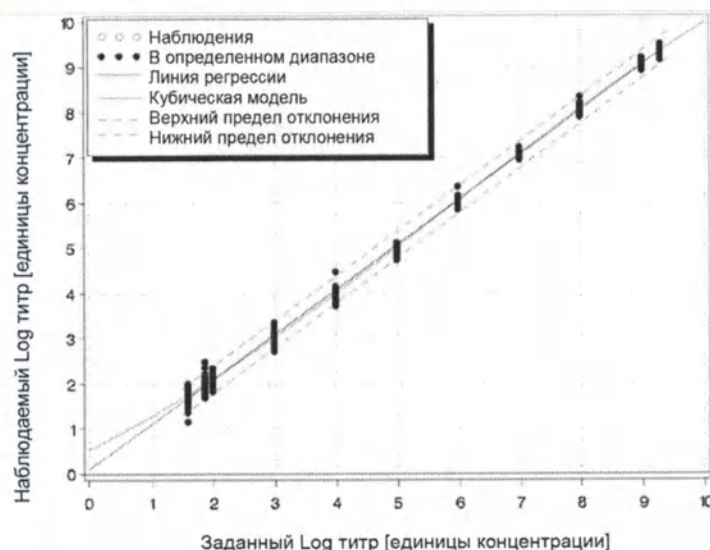
Концентрация ДНК парвовируса В19 (МЕ/мл)	Число реактивных	Число валидных повторов	% реактивных	Нижний предел доверительного интервала 95 % (одностороннего)
40	187	189	98,9 %	96,2 %
20	184	189	97,4 %	93,9 %
10	175	189	92,6 %	87,9 %
5	145	189	76,7%	70,0 %
2,5	91	189	48,1 %	40,8 %

Линейный диапазон количественного определения парвовируса В19

Линейность количественного определения парвовируса В19 в тесте cobas® DPX определяли методом тестирования серии разведений, которая включала 12 образцов панели, перекрывающих предполагаемый линейный диапазон для преобладающего генотипа 1 парвовируса В19. Исследования проводили в соответствии с рекомендациями Руководства CLSI Guideline EP6-A. Тестирование проводили с тремя лотами набора реагентов в трех системах cobas® 6800/8800 System с участием трех операторов, всего 16 повторов для каждой концентрации и каждого лота набора на протяжении 12 дней.

Исследование проводили с тремя лотами набора реагентов. Линейный диапазон составил от 40 МЕ/мл до $1,00E + 09$ МЕ/мл (38,5 МЕ/мл — $1,93E + 09$ МЕ/мл) при абсолютном отклонении от оптимальной нелинейной регрессии менее $\pm 0,3 \log_{10}$ в человеческой плазме с ЭДТА (см. Рис. 4).

Рис. 4 Определение линейного диапазона для парвовируса В19 в плазме с ЭДТА



Воспроизводимость

Воспроизводимость теста **cobas® DPX** определяли между тремя лотами набора реагентов в течение трех дней между четырьмя сочетаниями системы/оператора и между постановками. Результаты для лотов набора реагентов приведены в Табл. 14.

Табл. 14 Воспроизводимость между лотами набора реагентов

Аналит	Концентрация	Номер лота реагента	% реактивных (реактивные/валидные повторы)	Нижний предел доверительного интервала 95 %	Верхний предел доверительного интервала 95 %
ВГА	2 x LoD	1	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
		2	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
		3	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
	1 x LoD	1	98,4 % (62/63)	91,5 %	100,0 %
		2	96,8 % (61/63)	89,0 %	99,6 %
		3	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
	0,5 x LoD	1	79,4 % (50/63)	67,3 %	88,5 %
		2	90,5 % (57/63)	80,4 %	96,4 %
		3	92,1 % (58/63)	82,4 %	97,4 %

Точность

Точность теста **cobas® DPX** определяли для парвовируса В19 методом анализа серий разведений образца, содержащего парвовирус В19, в негативной плазме с ЭДТА. Восемь разведений тестировали в 48 повторах для каждой концентрации с тремя лотами набора реагентов **cobas® DPX** с участием трех приборов и трех операторов в течение 12 дней. Каждый образец проходил полную постановку теста **cobas® DPX** в полностью автоматизированных системах **cobas® 6800/8800 System**. Таким образом, данные по воспроизводимости отражают все аспекты тестирования. Полученные результаты приведены в Табл. 15.

Тест **cobas® DPX** продемонстрировал высокую точность выявления парвовируса В19 для трех лотов набора реагентов в диапазоне концентраций от $1,00E + 03$ МЕ/мл до $2,0E + 09$ МЕ/мл.

Табл. 15 Внутрिलाбораторная точность теста cobas® DPX *

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
2,00E + 09	1,93E + 09	Клинический образец	0,08	0,05	0,04	0,06
1,00E + 09	9,63E + 08	Клинический образец	0,05	0,06	0,04	0,05
1,00E + 08	9,63E + 07	Клинический образец	0,04	0,07	0,04	0,05
1,00E + 07	9,63E + 06	Клинический образец	0,04	0,04	0,03	0,04
1,00E + 06	9,63E + 05	Клинический образец	0,12	0,04	0,04	0,08
1,00E + 05	9,63E + 04	Клинический образец	0,06	0,05	0,02	0,05
1,00E + 04	9,63E + 03	Клинический образец	0,06	0,12	0,04	0,08
1,00E + 03	9,63E + 02	Клинический образец	0,05	0,09	0,04	0,06

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

Способность выявлять разные генотипы ВГА

Способность теста cobas® DPX выявлять три генотипа ВГА определяли методом тестирования 12 индивидуальных клинических образцов, стандарта ВОЗ для ВГА (код NIBSC 00/560) и восьми культуральных изолятов ВГА с известным генотипом. Все образцы были количественно охарактеризованы в тесте cobas® DPX относительно калибратора. Все клинические образцы тестировали неразведенными и после разведения нормальной вирус-негативной (по ВГА) человеческой плазмой с ЭДТА до 3,6 x LoD теста cobas® DPX. Все восемь культуральных изолятов и стандарт ВОЗ для ВГА тестировали после разведения нормальной вирус-негативной (по ВГА) человеческой плазмой с ЭДТА до 3,6 x LoD теста cobas® DPX. Все клинические образцы и культуральные изоляты дали положительный результат при тестировании неразведенных образцов и (или) в разведении до 3,6 x LoD (Табл. 16).

Табл. 16 Клинические образцы и культуральные изоляты ВГА

Генотип	Клинические образцы		Культуральные изоляты
	% реактивных (реактивные/тестируемые образцы) неразведенные	% реактивных (реактивные/тестируемые образцы) разведенные до 3,6 x LoD	% реактивных (реактивные/тестируемые образцы) разведенные до 3,6 x LoD
I A	100,0 % (11/11)	100,0 % (12/12) **	Не исследовался *
I B	100,0 % (1/1)	100,0 % (1/1)	100,0 % (1/1)
II A	Не исследовался *	Не исследовался *	100,0 % (1/1)
II B	Не исследовался *	Не исследовался *	100,0 % (1/1)
III A	Не исследовался *	Не исследовался *	100,0 % (3/3)
III B	Не исследовался *	Не исследовался *	100,0 % (2/2)

* Недостаточный объем для тестирования в неразведенном/разведенном виде

** Включая международный стандарт ВОЗ для ВГА (код NIBSC 00/560)

Верификация генотипов парвовируса B19

Способность теста cobas® DPX выявлять парвовирус B19 разных генотипов определяли на основании:

- верификации предела обнаружения генотипов 1, 2 и 3;
- верификации линейности для генотипов 2 и 3.

Верификация предела обнаружения генотипов с 1 по 3

Клинические образцы, содержащие ДНК парвовируса B19 трех разных генотипов (1, 2, 3a), разводили до одной концентрации в плазме с ЭДТА. Плазмид для генотипа 3b парвовируса B19 разводили до одной концентрации в плазме с ЭДТА. Частоту реактивности определяли в 21 повторе. Тестирование проводили с одним лотом набора реагентов cobas® DPX. Результаты, полученные для образцов плазмы с ЭДТА, приведены в Табл. 17. Полученные результаты свидетельствуют, что тест cobas® DPX выявил ДНК парвовируса B19 трех разных генотипов в диапазоне концентрации 10,3 МЕ/мл — 17,4 МЕ/мл с частотой реактивности 100 %.

Табл. 17 Выявление генотипов парвовируса B19

Генотип	Концентрация	% реактивных (реактивные/ валидные повторы)	Нижний предел доверительного интервала 95 %	Верхний предел доверительного интервала 95 %
1	17,4 МЕ/мл	100 % (21/21)	83,9 %	100,0 %
2	10,3 МЕ/мл	100 % (21/21)	83,9 %	100,0 %
3a	10,3 МЕ/мл	100 % (21/21)	83,9 %	100,0 %
3b	17,4 МЕ/мл	100 % (20/20)	83,2 %	100,0 %

Верификация линейного диапазона для генотипов 2 и 3a

Серия разведений, использовавшаяся для верификации линейности при детекции разных генотипов в тесте cobas® DPX, состояла из семи образцов панели, перекрывающих предполагаемый линейный диапазон. Высокотитражные образцы панели готовили из стоковой концентрации плазмидной ДНК, тогда как низкотитражные образцы панели готовили из Первой международной референсной панели ВОЗ для генотипов парвовируса B19 (1st WHO International Reference Panel for parvovirus B19 Genotypes) (код NIBSC 09/110). Линейная панель была подготовлена таким образом, чтобы давать перекрытие величиной примерно $2 \log_{10}$ между образцами двух разных типов. Линейный диапазон теста cobas® DPX составлял от LLoQ (40 МЕ/мл) до ULoQ ($1,00E + 09$ МЕ/мл) и содержал одно клинически важное значение. Тестирование проводили с одним лотом набора реагентов cobas® DPX; каждое разведение в плазме с ЭДТА тестировали в 11 повторях. Линейный диапазон теста cobas® DPX был верифицирован для обоих генотипов (2 и 3a). Максимальное отклонение между линейной регрессией и оптимальной нелинейной регрессией не превышало $0,3 \log_{10}$.

Аналитическая специфичность

Аналитическую специфичность теста **cobas® DPX** оценивали методом оценки перекрестной реактивности при тестировании 27 микроорганизмов в концентрации 10^6 частиц, МЕ, копий или КОЕ/мл, приведенных в Табл. 18. Микроорганизмы вводили в нормальную вирус-негативную пулированную человеческую плазму и тестировали в отсутствие и в присутствии ВГА и парвовируса В19, внесенных в концентрации примерно 3 x LoD для ВГА и 5 x LLoQ для парвовируса В19 теста **cobas® DPX**. Нерезультативные результаты были получены в тесте **cobas® DPX** для всех содержащих микроорганизмы образцов, в которые не вносили ВГА или парвовирус В19; реактивные результаты были получены для всех содержащих микроорганизмы образцов, в которые вносили ВГА или парвовирус В19. Кроме того, средний $\log_{10}$ титра каждого образца, содержащего парвовирус В19 и потенциально кросс-реактивные микроорганизмы, не отличался более чем на $\pm 0,5 \log_{10}$ от среднего $\log_{10}$ титра соответствующего контроля. Тестируемые микроорганизмы не вызвали перекрестную реактивность при проведении теста **cobas® DPX**.

Тестируемые микроорганизмы не оказывали интерферирующего влияния при проведении теста **cobas® DPX**.

Табл. 18 Микроорганизмы, тестируемые для определения аналитической специфичности

Вирусы	Флавивирус	Бактерии	Грибы
Аденовирус типа 5	Вирус Западного Нила (ВЗН)	<i>Escherichia coli</i>	<i>Candida albicans</i>
Вирус чикунгунья	Вирус Денге типа 1	<i>Propionibacterium acnes</i>	
Цитомегаловирус (ЦМВ)	Вирус Усуту	<i>Staphylococcus aureus</i>	
Вирус Эпштейна — Барр (ВЭБ)		<i>Staphylococcus epidermidis</i>	
Вирус гепатита В (ВГВ)		<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	
Вирус гепатита С (ВГС)		<i>Streptococcus viridans</i>	
Вирус гепатита Е (ВГЕ)			
Вирус гепатита G (ВГГ)			
Вирус простого герпеса, тип 1 (ВПГ-1)			
Вирус простого герпеса, тип 2 (ВПГ-2)			
Вирус герпеса человека, тип 6 (ВГЧ-6)			
Вирус иммунодефицита человека (субтипы ВИЧ-1 группы М и ВИЧ-2)			
Т-клеточный лимфотропный вирус человека, тип I (ТЛВЧ-I)			
Т-клеточный лимфотропный вирус человека, тип II (ТЛВЧ-II)			
Вирус гриппа А			
Вирус варицелла зостер (ВВЗ)			

Образцы плазмы, полученные от пациентов с инфекциями, приведенными в Табл. 19, тестировали в отсутствие или в присутствии ВГА и парвовируса В19, внесенных в концентрации примерно 3 x LoD для ВГА и 5 x LLoQ для парвовируса В19 теста **cobas® DPX**. Нереактивные результаты были получены в тесте **cobas® DPX** для всех образцов, в которые не вносили ВГА или парвовирус В19. Реактивные результаты были получены в тесте **cobas® DPX** для всех образцов, в которые вносили ВГА или парвовирус В19. Кроме того, средний $\log_{10}$ титра каждого образца, содержащего парвовирус В19 и потенциально кросс-реактивные микроорганизмы, не отличался более чем на $\pm 0,5 \log_{10}$ от среднего $\log_{10}$ титра соответствующего контроля. Данные заболевания не вызывали интерференции в тесте **cobas® DPX**.

Табл. 19 Образцы от пациентов с клинически подтвержденным заболеванием, тестируемые для определения аналитической специфичности

Заболевание		
Аденовирус типа 5	Вирус гепатита С	Т-клеточный лимфотропный вирус человека, тип I
Цитомегаловирус	Вирус гепатита Е	Т-клеточный лимфотропный вирус человека, тип II
Вирус Денге	Вирус простого герпеса, тип 1	Вирус Западного Нила
Вирус Эпштейн-Барр	Вирус простого герпеса, тип 2	
Вирус гепатита В	Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ-1 группы М)	

Аналитическая специфичность: интерферирующие вещества

Эндогенные интерферирующие вещества

Образцы плазмы с аномально повышенными уровнями триглицеридов (до 33 г/л), гемоглобина (до 2 г/л), непрямого билирубина (до 0,2 г/л), прямого билирубина (до 0,2 г/л), альбумина (до 60 г/л) или человеческой ДНК (до 1,8 мг/л) тестировали в отсутствие и в присутствии ВГА или парвовируса В19, внесенных в концентрации примерно 3 x LoD для ВГА и 5 x LLoQ для парвовируса В19 теста **cobas® DPX**. Было показано, что тестируемые эндогенные вещества не оказывали интерферирующего влияния на чувствительность, показатели количественного анализа и специфичность теста **cobas® DPX**.

Экзогенные интерферирующие вещества

Образцы нормальной вирус-негативной человеческой плазмы с ЭДТА, содержащие аномально повышенные концентрации лекарственных препаратов (Табл. 20), тестировали в отсутствие и в присутствии ВГА и парвовируса В19, внесенных в концентрации 3 x LoD для ВГА и 5 x LLoQ для парвовируса В19 теста **cobas® DPX**. Данные экзогенные вещества не оказывали интерферирующего влияния на чувствительность, показатели количественного анализа и специфичность теста **cobas® DPX**.

Табл. 20 Клинические образцы, тестируемые с лекарственными препаратами

Название исследуемого лекарственного препарата	Концентрация
Ацетаминофен	1324 мкмоль/л
Ацетилсалициловая кислота	3620 мкмоль/л
Аскорбиновая кислота	342 мкмоль/л
Аторвастатин	600 мкг-экв./л
Флуоксетин	11,2 мкмоль/л
Ибупрофен	2425 мкмоль/л
Лоратадин	0,78 мкмоль/л
Надолол	3,88 мкмоль/л
Напроксен	2170 мкмоль/л
Пароксетин	3,04 мкмоль/л
Фенилэфрин HCL	491 мкмоль/л
Сертралин	1,96 мкмоль/л

Корреляция

Сравнительные испытания теста **cobas® DPX** и теста **cobas® TaqScreen DPX**

Сравнительные испытания тестов **cobas® DPX** и **cobas® TaqScreen DPX** проводили методом параллельного тестирования 84 образцов плазмы, позитивных в NAT по ВГА, 100 образцов, позитивных в NAT по парвовирусу В19, и 100 образцов, негативных по ВГА и парвовирусу В19.

При тестировании негативных образцов специфичность составила 100 %, в обоих тестах были получены 100 нереактивных результатов для 100 образцов.

При тестировании ВГА-положительных образцов тесты **cobas® DPX** и **cobas® TaqScreen DPX** дали согласованные результаты в 84 из 84 образцов (Табл. 21). Полученные результаты свидетельствуют о 100%-ной согласованности тестов.

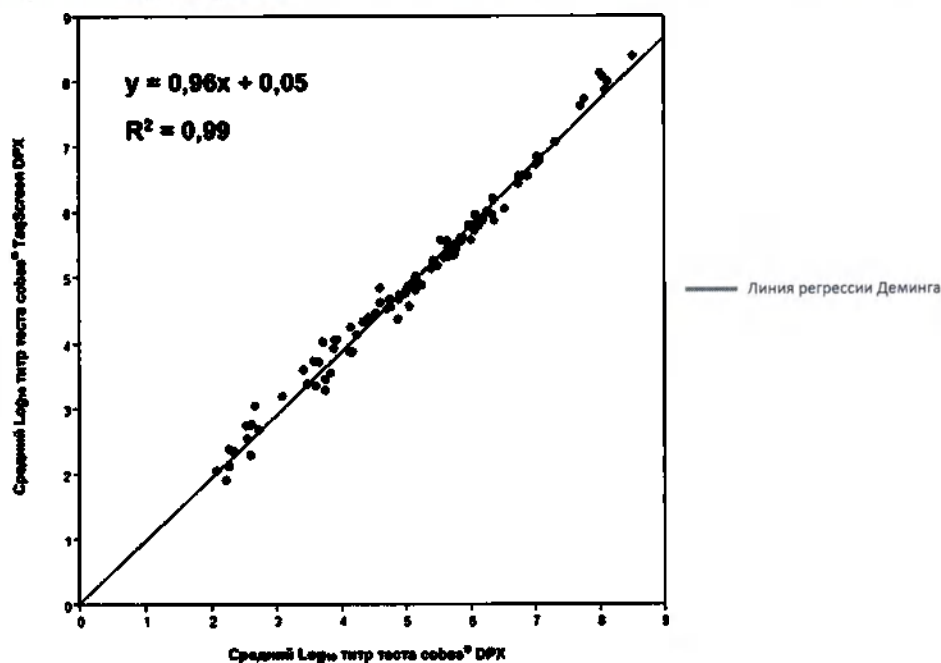
Табл. 21 Корреляция при тестировании ВГА-положительных/негативных образцов

Методы		Результаты выявления ВГА	
cobas® TaqScreen DPX	cobas® DPX	Положительные образцы	Негативные образцы
Не реактивный	Не реактивный	0	100
Реактивный	Не реактивный	0	0
Не реактивный	Реактивный	0	0
Реактивный	Реактивный	84	0
Всего		84	100
Тест Мак-Немара, значение p (двусторонний, $\alpha = 0,05$)		1,00	1,00

Содержание парвовирус В19 образцы тестировали параллельно в тесте cobas® DPX и в тесте cobas® TaqScreen DPX. Для полученных результатов был проведен регрессионный анализ методом Деминга. Среднее отклонение значений концентраций для тестируемых образцов в двух тестах составило $0,15 \log_{10}$. Кроме того, в диапазоне концентраций $1,0E + 03 - 1,0E + 06$ МЕ/мл среднее отклонение титра в двух тестах составило $0,14 \log_{10}$.

Результаты анализа методом регрессии Деминга приведены на Рис. 5.

Рис. 5 Регрессионный анализ результатов тестов cobas® DPX и cobas® TaqScreen DPX для 100 образцов, содержащих парвовирус В19



Системные нарушения

Частоту системной ошибки для теста cobas® DPX определяли при тестировании в 100 повторях образцов плазмы с ЭДТА, в которую вносили ВГА и парвовирус В19. Данные образцы тестировали при концентрации мишени, равной примерно 3 x LoD, в пулах по одному образцу (неразведенными). Тестирование проводили в системе cobas® 8800 System с прибором cobas p 680 (раскапывание и пулирование).

Полученные результаты показали, что все повторы дали реактивный по парвовирусу В19 результат, то есть частота системной ошибки составила 0 %. Нижняя граница двустороннего 95 %-го доверительного интервала была равна 0 %, верхняя — 3,62 % [0 %: 3,62 %].

Полученные результаты показали, что все 99 из 100 повторов дали реактивный по ВГА результат, то есть частота системной ошибки составила 1 %. Нижняя граница двустороннего 95 %-го доверительного интервала была равна 0 %, верхняя — 5,45 % [0 %: 5,45 %].

Перекрестная контаминация

Частоту перекрестной контаминации в тесте cobas® DPX определяли путем тестирования 239 повторов буферного отрицательного контроля и 223 повторов высокотитражного образца, содержащего парвовирус В19 в концентрации $1,00 \times 10^8$ МЕ/мл. Исследование проводили в системе cobas® 8800 System. Всего было проведено 5 постановок, в которых положительные и отрицательные образцы были расставлены в шахматном порядке.

Все 239 повторов буферного отрицательного контроля дали нереактивный результат, то есть частота перекрестной контаминации составила 0 %. Нижняя граница двустороннего 95 %-го доверительного интервала была равна 0 %, верхняя — 1,53 % [0 %: 1,53 %].

Результаты клинических испытаний

Воспроизводимость

Воспроизводимость теста **cobas® DPX** определяли путем тестирования панели из 16 образцов. Панель содержала два образца плазмы, негативной по ВГА и с концентрацией парвовируса В19 меньше нижнего предела количественного определения (LLOQ), а также 14 положительных образцов плазмы: по два образца, положительных по ВГА в каждой из 3-х концентраций (приблизительно 0,5 х, 1,0 х и 3,0 х LoD теста **cobas® DPX** для детекции ВГА), и по два образца с парвовирусом В19 в 4-х различных концентрациях (от 10³ до 10⁶ МЕ/мл).

В каждом из трех центров исследования теста **cobas® DPX** операторы выполняли тестирование в течение пяти дней с использованием 3-х лотов набора реагентов **cobas® DPX**, чтобы получить по две валидные постановки за каждый день. Каждую концентрацию тестировали в двух повторах для того, чтобы получить результаты до 180 тестов для каждого вируса, содержащегося в образцах панели: в каждой из трех концентраций ВГА и в каждой из четырех концентраций парвовируса В19.

В отношении ВГА все валидные постановки и результаты тестов анализировались путем расчета процента реактивных результатов теста для каждого образца панели и процента нереактивных результатов теста для отрицательного контроля панели (Табл. 22). Результаты исследования продемонстрировали, что результаты теста **cobas® DPX** воспроизводимы для всех оцениваемых переменных (лот, исследовательский центр/прибор, день, постановка, результаты внутри постановки) при тестировании каждой из трех различных концентраций ВГА.

Табл. 22 Результаты тестов на ВГА, обобщенные по категориям: исследовательский центр/прибор, лот, день и постановка (положительные образцы панели)

				Количество реактивных тестов / общее количество валидных результатов											
Концентрация ВГА	Среднее Ct	CO Ct	KB Ct, %	Лот			Центр/прибор			День			Постановка		
				ИД №	Реактивные/валидные	%	ИД №	Реактивные/валидные	%	ИД №	Реактивные/валидные	%	ИД №	Реактивные/валидные	%
0,5 x LoD	37,50	0,799	2,1	1	53/60	88,3	1	48/60	80,0	1	30/36	83,3	1	76/90	84,4
				2	48/60	80,0	2	51/60	85,0	2	33/36	91,7	2	77/90	85,6
				3	52/60	86,7	3	54/60	90,0	3	31/36	86,1			
										4	26/36	72,2			
										5	33/36	91,7			
1,0 x LoD	37,04	0,763	2,1	1	57/59	96,6	1	55/60	91,7	1	34/36	94,4	1	88/89	98,9
				2	58/60	96,7	2	59/59	100,0	2	35/35	100,0	2	85/90	94,4
				3	58/60	96,7	3	59/60	98,3	3	36/36	100,0			
										4	34/36	94,4			
										5	34/36	94,4			
3,0 x LoD	35,95	0,725	2,0	1	60/60	100,0	1	60/60	100,0	1	36/36	100,0	1	90/90	100,0
				2	60/60	100,0	2	60/60	100,0	2	36/36	100,0	2	90/90	100,0
				3	60/60	100,0	3	60/60	100,0	3	36/36	100,0			
										4	36/36	100,0			
										5	36/36	100,0			

Примечание. Ct = пороговый цикл

07175469001-05RU

Doc Rev. 5.0

В отношении парвовируса В19 все валидные постановки и результаты тестов анализировались путем расчета стандартного отклонения для каждой переменной (лот, исследовательский центр/прибор, день, постанова, результаты внутри постанова) и общего стандартного отклонения показателя воспроизводимости для каждой концентрации В19 (Табл. 23). Результаты исследования продемонстрировали, что результаты теста cobas® DPX воспроизводимы для всех оцениваемых переменных (лот, исследовательский центр/прибор, день, постанова, результаты внутри постанова) при тестировании каждой из четырех различных концентраций парвовируса В19.

Табл. 23 Результаты тестов на парвовирус В19, обобщенные по категориям: исследовательский центр/прибор, лот, день и постанова (положительные образцы панели)

Ожидаемая концентрация ДНК В19 (log ₁₀ МЕ/мл)	Ожидаемая концентрация ДНК В19 (МЕ/мл)	Среднее концентрации ДНК В19 (log ₁₀ МЕ/мл)	Лог-нормальное среднее концентрации ДНК В19 (МЕ/мл) ^a	Число тестов ^b	Лот	Центр/прибор	День	Постанова	Внутри постанова	Общее стандартное отклонение Log ₁₀ концентрации ДНК В19
3,000	1 000	3,09	1252	176	0,0444	0,0092	0,0000	0,0000	0,0559	0,072
4,000	10 000	4,04	11008	178	0,0348	0,0141	0,0248	0,0135	0,0543	0,072
5,000	100 000	5,04	111745	179	0,0305	0,0221	0,0000	0,0265	0,0663	0,081
6,000	1 000 000	6,08	1216471	179	0,0248	0,0181	0,0166	0,0141	0,0718	0,081

^a Логнормальное среднее = $10^{\hat{\mu} + \hat{\sigma}^2 \cdot 1.151}$, где среднее значение и стандартное отклонение прогнозируются по модели со случайными эффектами.

^b Количество тестов с детектируемой вирусной нагрузкой. Было запланировано получение данных по крайней мере для 180 тестов/образцов панели. Тесты с невалидными результатами не выполнялись повторно.

Дополнительная информация

Основные характеристики теста

Тип образцов	Плазма
Необходимый объем образца	1000 мкл
Обрабатываемый объем образца	850 мкл
Продолжительность тестирования	Результаты доступны менее чем через 3,5 часа после загрузки образца в систему.

Условные обозначения

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

Табл. 24 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 <л> 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

Rx Only Только для США. Федеральное законодательство ограничивает право продажи данного устройства терапевтом или по его рецепту.

 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. 25 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., 2019.



Литература

1. Blümel J, Burger R, Drosten C, et al. Parvovirus B19 - Revised. *Transfus Med Hemother*. 2010;37:339-350.
2. Molenaar-deBacker MW, Lukashov VV, vanBinnendijk RS, Boot HJ, Zaaijer HL. Global co-existence of two evolutionary lineages of parvovirus B19 1a, different in genome-wide synonymous positions. *PLoS One*. 2012;7:e43206.
3. Servant A, Laperche S, Lallemand F, et al. Genetic diversity within human erythroviruses: identification of three genotypes. *J Virol*. 2002;76:9124-9134.
4. Heegaard ED, Brown KE. Human parvovirus B19. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15:485-505.
5. Vyse AJ, Andrews NJ, Hesketh LM, Pebody R. The burden of parvovirus B19 infection in women of childbearing age in England and Wales. *Epidemiol Infect*. 2007;135:1354-1362.
6. Röhrer C, Gärtner B, Sauerbrei A, et al. Seroprevalence of parvovirus B19 in the German population. *Epidemiol Infect*. 2008;136:1564-1575.
7. Valentin MN, Cohen PJ. Pediatric parvovirus B19: spectrum of clinical manifestations. *Cutis*. 2013;92:179-184.
8. Young NS, Brown KE. Parvovirus B19. *N Engl J Med*. 2004;350:586-597.
9. Oiwa H, Shimada T, Hashimoto M, et al. Clinical findings in parvovirus B19 infection in 30 adult patients in Kyoto. *Mod Rheumatol*. 2011;21:24-31.
10. Waza K, Inoue K, Matsumura S. Symptoms associated with parvovirus B19 infection in adults: a pilot study. *Intern Med*. 2007;46:1975-1978.
11. Lassen J, Jensen AK, Bager P, et al. Parvovirus B19 infection in the first trimester of pregnancy and risk of fetal loss: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol*. 2012;176:803-807.
12. Lamont RF, Sobel JD, Vaisbuch E, et al. Parvovirus B19 infection in human pregnancy. *BJOG*. 2011;118:175-186.
13. Sarfraz AA, Samuelsen SO, Bruu AL, Jenum PA, Eskild A. Maternal human parvovirus B19 infection and the risk of fetal death and low birthweight: a case-control study within 35 940 pregnant women. *BJOG*. 2009;116:1492-1498.
14. Kleinman SH, Glynn SA, Lee TH, et al., National Heart, Lung, Blood Institute Retrovirus Epidemiology Donor Study-II (REDS-II). Prevalence and quantitation of parvovirus B19 DNA levels in blood donors with a sensitive polymerase chain reaction screening assay. *Transfusion*. 2007;47:1756-1764.
15. Thomas I, Di Giambattista M, Gérard C, et al. Prevalence of human erythrovirus B19 DNA in healthy Belgian blood donors and correlation with specific antibodies against structural and non-structural viral proteins. *Vox Sang*. 2003;84:300-307.
16. Candotti D, Etiz N, Parsyan A, Allain JP. Identification and characterization of persistent human erythrovirus infection in blood donor samples. *J Virol*. 2004;78:12169-12178.
17. Plentz A, Hahn J, Knöll A, Holler E, Jilg W, Modrow S. Exposure of hematologic patients to parvovirus B19 as a contaminant of blood cell preparations and blood products. *Transfusion*. 2005;45:1811-1815.
18. Lee TH, Kleinman SH, Wen L, et al., NHLBI Retrovirus Epidemiology Donor Study-II (REDS-II). Distribution of parvovirus B19 DNA in blood components and persistence of virus in blood donors. *Transfusion*. 2011;51:1896-1908.
19. Koppelman MH, Cuypers HT, Emrich T, Zaaijer HL. Quantitative real-time detection of parvovirus B19 DNA in plasma. *Transfusion*. 2004;44:97-103.

20. Kleinman SH, Glynn SA, Lee TH, et al. A linked donor-recipient study to evaluate parvovirus B19 transmission by blood component transfusion. *Blood*. 2009;114:3677-3683.
21. Wu CG, Mason B, Jong J, et al. Parvovirus B19 transmission by a high-purity factor VIII concentrate. *Transfusion*. 2005;45:1003-1010.
22. Saldanha J, Minor P. Detection of human parvovirus B19 DNA in plasma pools and blood products derived from these pools: implications for efficiency and consistency of removal of B19 DNA during manufacture. *Br J Haematol*. 1996;93:714-719.
23. Eis-Hübinger AM, Sasowski U, Brackmann HH. Parvovirus B19 DNA contamination in coagulation factor VIII products. *Thromb Haemost*. 1999;81:476-477.
24. Schmidt I, Blümel J, Seitz H, Willkommen H, Löwer J. Parvovirus B19 DNA in plasma pools and plasma derivatives. *Vox Sang*. 2001;81:228-235.
25. Mortimer PP, Luban NL, Kelleher JF, Cohen BJ. Transmission of serum parvovirus-like virus by clotting-factor concentrates. *Lancet*. 1983;2:482-484.
26. Azzi A, Ciappi S, Zakrzewska K, Morfini M, Mariani G, Mannucci PM. Human parvovirus B19 infection in hemophiliacs first infused with two high-purity, virally-attenuated factor VIII concentrates. *Am J Hematol*. 1992;39:228-230.
27. Blümel J, Schmidt I, Effenberger W, et al. Parvovirus B19 transmission by heat-treated clotting factor concentrates. *Transfusion*. 2002;42:1473-1481.
28. Koenigbauer UF, Eastlund T, Day JW. Clinical illness due to parvovirus B19 infection after infusion of solvent/detergent-treated pooled plasma. *Transfusion*. 2000;40:1203-1206.
29. Santagostino E, Mannucci PM, Gringeri A, et al. Transmission of parvovirus B19 by coagulation factor concentrates exposed to 100 degrees C heat after lyophilization. *Transfusion*. 1997;37:517-522.
30. Geng Y, Wu CG, Bhattacharyya SP, Tan D, Guo ZP, Yu MY. Parvovirus B19 DNA in Factor VIII concentrates: effects of manufacturing procedures and B19 screening by nucleic acid testing. *Transfusion*. 2007;47:883-889.
31. Martin A, Lemon SM. Hepatitis A virus: from discovery to vaccines. *Hepatology*. 2006;43:S164-S172.
32. Matheny SC, Kingery JE. Hepatitis A. *Am Fam Phys*. 2012;86:1027-1034.
33. Keefe EB. Hepatitis A and B superimposed on chronic liver disease: vaccine-preventable disease. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2006;117:227-237-238.
34. Vaughan G, Goncalves Rossi LM, Forbi JC, et al. Hepatitis A virus: host interactions, molecular epidemiology and evolution. *Infect Genet Evol*. 2014;21:227-243.
35. Perkins HA, Busch MP. Transfusion-associated infections: 50 years of relentless challenges and remarkable progress. *Transfusion*. 2010;50:2080-2099.
36. Gowland P, Fontana S, Niederhauser C, Taleghani BM. Molecular and serologic tracing of a transfusion-transmitted hepatitis A virus. *Transfusion*. 2004;44:1555-1561.
37. Diwan AH, Stubbs JR, Carnahan GE. Transmission of hepatitis A virus via WBC-reduced RBCs and FFP from a single donation. *Transfusion*. 2003;43:536-540.
38. Normann A, Jung C, Vallbracht A, Flehmig B. Time course of hepatitis A viremia and viral load in the blood of human hepatitis A patients. *J Med Virol*. 2004;72:10-16.
39. Soucie JM, Robertson BH, Bell BP, McCaustland KA, Evatt BL. Hepatitis A virus infections associated with clotting factor concentrate in the United States. *Transfusion*. 1998;38:573-579.
40. Chudy M, Budek I, Keller-Stanislawski B, et al. A new cluster of hepatitis A infection in hemophiliacs traced to a contaminated plasma pool. *J Med Virol*. 1999;57:91-99.

07175469001-05RU

Doc Rev. 5.0

41. Kishore J, Sen M. Parvovirus B-19 induced thrombocytopenia and anemia in a child with fatal fulminant hepatic failure coinfecting with hepatitis A and E. *J Trop Pediatr*. 2009;55:335-337.
42. Ozcay F, Bikmaz YE, Canan O, Ozbek N. Hepatitis A and parvovirus B19 infection in an infant with fulminant hepatic failure. *Turk J Gastroenterol*. 2006;17:148-150.
43. Dwivedi M, Manocha H, Tiwari S, et al. Coinfection of parvovirus B19 with other hepatitis viruses leading to fulminant hepatitis of unfavorable outcome in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:649-650.
44. Hughes JA, Fontaine MJ, Gonzalez CL, Layon AG, Goodnough LT, Galel SA. Case report of a transfusion-associated hepatitis A infection. *Transfusion*. 2014;54:2202-2206.
45. Jones S, Leighton K, Chapa J, et al. Prevalence of hepatitis A virus (HAV) and high-titer parvovirus B19 in recovered and source plasma donations. *Transfusion*. 2013;53(Suppl 2):211A.
46. Müller MM, Fraile MI, Hourfar MK, et al. Evaluation of two, commercial, multi-dye, nucleic acid amplification technology tests for HBV/HCV/HIV-1/HIV-2 and B19V/HAV, for screening blood and plasma for further manufacture. *Vox Sang*. 2013;104:19-29.
47. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for industry: nucleic acid testing (NAT) to reduce the possible risk of human parvovirus B19 transmission by plasma-derived products. 2009 July. <http://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/blood/ucm071592.htm>
48. Human anti-D immunoglobulin, Monograph 0557 (since 1/1/2004); Human anti-D immunoglobulin for intravenous administration, Monograph 1527 (since 1/1/2004); Human plasma pooled and treated for virus inactivation, Monograph 1646 (since 1/7/2004). Ph.Europe. 6th ed. Strasbourg, France: Council of Europe; 2011.
49. Human plasma pooled and treated for virus inactivation, Monograph 1646 (since 1/2011). Ph.Europe. 6th ed. Strasbourg, France: Council of Europe; 2011.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. Higuchi R, Dollinger G, Walsh PS, Griffith R. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Biotechnology (NY)*. 1992;10:413-417.
54. Heid CA, Stevens J, Livak JK, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Res*. 1996;6:986-994.
55. 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.
56. 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.

Редакция документа

Сведения о редакции документа	
Doc Rev. 4.0 01/2019	Обновлено описание скрининговых тестов, используемых в наборе отрицательных контролей NHP в табл. 2 и в разделе Меры предосторожности. Добавлен символ Rx Only и внесены поправки в таблицу символов. Обновлены предупреждения об опасности для здоровья. В случае возникновения вопросов свяжитесь с местным представительством компании Roche.
Doc Rev. 5.0 05/2019	Сведения о генотипе 3b добавлены в табл. 17. Добавлено уточнение о том, что при верификации линейного диапазона использовался генотип 3a. Исправлена типографская ошибка в названии международного стандарта ВОЗ (только на английском). Исправлено общее количество (Всего) исследованных образцов в табл. 21. В случае возникновения вопросов свяжитесь с местным представительством компании Roche.

Приложение 1 (Раздел специально предназначен для инструкции по применению на русском языке.)**Назначение****Специфичность назначения для Российской Федерации:**

Реагенты в кассете DPX (cobas® DPX) предназначены для одновременного количественного анализа ДНК парвовируса В19 генотипов 1, 2, 3 и детекции РНК вируса гепатита А (ВГА) генотипов I, II, III в образцах плазмы доноров крови методом ПЦР в реальном времени на системе автоматизированной cobas® 6800.

Показания

Тест cobas® DPX является *in vitro* тестом для прямого количественного определения ДНК парвовируса В19 генотипов 1, 2 и 3 и прямого качественного выявления РНК вируса гепатита А (ВГА) генотипов I, II и III в плазме крови человека. Тест предназначен для внутривещного количественного анализа ДНК парвовируса В19 либо для одновременного количественного анализа ДНК парвовируса В19 и детекции РНК ВГА в плазме, предназначенной для производства и полученной от доноров цельной крови, компонентов крови или плазмы. Донорская плазма и производственные пулы могут тестироваться индивидуально или в пулах, состоящих из аликвот индивидуальных образцов. Данный тест не предназначен для тестирования образцов пуповинной крови.

Данный тест не предназначен для помощи при диагностике инфекций, вызываемых парвовирусом В19 или ВГА.

Специфичность назначения для Российской Федерации:

Реагенты в кассете DPX (cobas® DPX) предназначены для одновременного количественного анализа ДНК парвовируса В19 генотипов 1, 2, 3 и детекции РНК вируса гепатита А (ВГА) генотипов I, II, III в образцах плазмы доноров крови методом ПЦР в реальном времени на системе автоматизированной cobas® 6800.

Противопоказания

Не применимо, медицинское изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Побочные действия

Не применимо, медицинское изделие предназначено для лабораторной диагностики.

Срок годности

Реагент стабилен до указанного на этикетке срока - максимально 26 месяцев, дату производства см. в сертификате анализа (по запросу).

pH

PASE 5,5±0,1 при 10°C

DPX IC/QS 8,0±0,2

EB 8,5±0,2

MMX-R2 7,9-8,3

MMX-R1 6,40±0,2

Плотность

07175469001-05RU

Doc Rev. 5.0

DPX IC/QS 1,006 ± 5% г/см³

Комплект поставки

Реагенты в кассете DPX для обнаружения нуклеиновых кислот парвовируса В19 генотипов 1, 2, 3 и вируса гепатита А (ВГА) генотипов I, II, III в крови человека на системе автоматизированной cobas® 6800 (cobas® DPX), в составе:

1. Реагенты в кассете DPX для обнаружения нуклеиновых кислот парвовируса В19 генотипов 1, 2, 3 и вируса гепатита А (ВГА) генотипов I, II, III в крови человека на системе автоматизированной cobas® 6800 (cobas® DPX)
2. Инструкция по применению

Упаковка

Одна кассета cobas® DPX рассчитана на 96 тестов. Кассета разделена на пять отделений (секций). Каждое отделение имеет 8 отверстий.

Отделения кассеты:

1. Раствор протеазы (PASE) - 8 емкостной стрип, вместимость (емкость) – 34 мл, объем наполнения: 13 мл;
2. Внутренний контроль (DPX IC/QS) - 8 емкостной стрип, вместимость (емкость) – 34 мл, объем наполнения: 13мл;
3. Буфер для элюции (EB) - 8 емкостной стрип, вместимость (емкость) – 34 мл, объем наполнения: 13 мл;
4. Мастермикс реагент 2 (DPX MMX-R2) - 8 емкостной стрип, вместимость (емкость) – 14 мл, объем наполнения: 6 мл;
5. Мастермикс реагент 1 (MMX-R1)- 8 емкостной стрип, вместимость (емкость) – 14 мл, объем наполнения: 5.5 мл.

Параметры кассеты:

Материал (кассета и крышка кассеты): полистирол

Размеры кассеты вместе с крышкой (длина/ширина/высота): 128,0мм±1,5 мм x 85,0мм±1,0 мм x 60,0мм±1,0мм

Собранная кассета, содержащая отделения (секции), не может быть разобрана на части. Кассета остается закрытой в течение всего рабочего процесса на системе cobas® 6800.

Тип размещения на приборе: крепится в специальных пазах на анализаторе

Метод забора реагента из кассеты: аспирация

Вторичная упаковка: картонная коробка. В коробку вложены кассета и информационный лист со ссылкой на электронный ресурс, где находится инструкция по применению на русском языке. Упаковка изделия обеспечивает достаточную защиту от механических, климатических воздействий при условии соблюдения правил транспортировки.

Кассета с реагентами герметична.

Испытания герметичности упаковочной системы контейнер/крышка были выполнены для тест-специфичных реагентов cobas® DPX, включая контроли.

Ниже представлены данные о проведенных испытаниях и их результаты.

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
	Распространитель		Средство медицинского назначения для диагностики in vitro
	Глобальный номер товара		СЕ-маркировка
	Состав набора		Производитель
	Номер серии		Использовать до
	Файл с описанием теста		Рассчитано на <n> тестов/постановок
	Каталожный номер		Температурный диапазон
	Обратитесь к инструкции		Осторожно! Обратитесь к инструкции по применению

Маркировка картонной упаковки с реагентами cobas® DPX

Наименование изделия

Каталожный номер

Указание совместимых анализаторов

Количество тестов, для которых предназначен (96)

Предупреждение: для диагностики in vitro

Диапазон температур хранения

Логотип производителя

Состав

Предупреждения: EUN210, EUN208: Содержит, субтилизин, 9014-01-1

Сокращенное наименование изделия

Название и адрес производителя

Страна происхождения

07175469001-05RU

Doc Rev. 5.0

Названия и адреса некоторых дистрибьюторов
Информация о торговой марке
СЕ-маркировка
Метка UDI (уникальный идентификатор товара):

QR-код
Глобальный номер товара
Номер партии
Окончание срока годности
Каталожный номер

Маркировка кассеты с реагентами cobas® DPX

Наименование
Каталожный номер
Предупреждение только для диагностики in vitro
Количество тестов, для которых предназначен (96)
Название и адрес производителя
Страна происхождения
Температура хранения
Срок годности
Номер лота

Макет информационного листа

Номер лота
Файл с описанием теста
Ссылка на инструкцию по применению
Обратитесь в Ваше местное представительство Рош для получения бумажной копии инструкции или технической поддержки
Название и адрес производителя
Страна происхождения

Макет маркировки изделия на русском языке



Реагенты в кассете DPX для обнаружения нуклеиновых кислот парвовируса В19 генотипов 1, 2, 3 и вируса гепатита А (ВГА) генотипов I, II, III в крови человека на системе автоматизированной cobas® 6800 (cobas® DPX), в составе:

1. Реагенты в кассете DPX для обнаружения нуклеиновых кислот парвовируса В19 генотипов 1, 2, 3 и вируса гепатита А (ВГА) генотипов I, II, III в крови человека на системе автоматизированной cobas® 6800 (cobas® DPX);
2. Инструкция по применению.

Регистрационное удостоверение № _____ от _____

Срок годности см. на упаковке

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

Только для профессионального применения

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.reception2_dia@roche.com

Кат. номер: 07001088190

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 дата 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 Диагностикс 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.

Стерилизация

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

Требования к охране окружающей среды

07175469001-05RU

Doc Rev. 5.0

5

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.

Утилизация

Во избежание возможного загрязнения окружающей среды реагенты МИ «Реагенты в кассете DPX для обнаружения нуклеиновых кислот парвовируса В19 генотипов 1, 2, 3 и вируса гепатита А (ВГА) генотипов I, II, III в крови человека на системе автоматизированной cobas® 6800 (cobas® DPX)» с истекшим сроком годности, 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 Диагностикас 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.

Утилизировать как отходы класса «Б» в соответствии с СанПиНом 2.1.3684-21 «Санитарно-эпидемиологические требования к содержанию территорий городских и сельских поселений, к водным объектам, питьевой воде и питьевому водоснабжению населения, атмосферному воздуху, почвам, жилым помещениям, эксплуатации производственных, общественных помещений, организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий»

Не утилизировать совместно с бытовыми отходами.

Гарантийные обязательства

Производитель (компания «Roche Diagnostics GmbH» ("Рош Диагностикас ГмбХ")) гарантирует, что МИ «Реагенты в кассете DPX для обнаружения нуклеиновых кислот парвовируса В19 генотипов 1, 2, 3 и вируса гепатита А (ВГА) генотипов I, II, III в крови человека на системе автоматизированной cobas® 6800 (cobas® DPX)» соответствует спецификациям, заявленным на этикетке. Производитель несет ответственность за работу изделий только в случае их 07175469001-05RU

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 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:

Предназначен для совместного применения с Системой автоматизированной cobas® 6800 для проведения анализа нуклеиновых кислот с помощью полимеразной цепной реакции (cobas® 6800), в вариантах исполнения: стационарный, подвижный, производства "Рош Диагностика ГмбХ", Германия, регистрационное удостоверение № РЗН 2019/8973 (далее по тексту Cobas® 6800).

Система cobas 8800 не зарегистрирована и не планируется для обращения на территории РФ.

Совместимые реагенты:

Набор положительных контрольных материалов в кассете для контроля качества и оценки валидности результатов в тесте cobas DPX для одновременного количественного анализа ДНК парвовируса В19 и детекции РНК ВГА в плазме крови человека на системе автоматизированной cobas® 6800 (cobas® DPX Control Kit), производства Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Germany/"Рош Диагностика ГмбХ", Германия.

Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth)
Нотариальная контора
Нотариальная контора Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth) №7* 23*68161 Маннхайм

Удостоверение копии

Настоящим сегодня подтверждается верность копии с представленного оригинала документа.

г. Маннхайм,
[Штамп: 12 января 2022 г.]

[Подпись]
Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)
Нотариус в г. Маннхайм

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

Нотариальная контора Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth)*№ 7, 23*68161 Маннхайм * Идентификационный номер
плательщика НДС DE308834223
Тел. +49621860862-0 * Факс +49 621 860 862-89 * KANZLEI@NOTARIAT-Q7.DE * WWW.NOTARIAT-Q7.DE

Текст на русском языке Инструкции по применению на медицинское изделие: Реагенты в кассете DPX для обнаружения нуклеиновых кислот парвовируса В19 генотипов 1, 2, 3 и вируса гепатита А (ВГА) генотипов I, II, III в крови человека на системе автоматизированной cobas ® 6800 (cobas ® DPX)

производства «Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH), Сандхофер Штрассе 116, 68305 Маннхайм, Германия (Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany)

РАЗРАБОТЧИК:

«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH), Германия.
Сандхофер Штрассе 116, 68305 Маннхайм, Германия
(Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany)

Утверждено

«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Дата: 11 января 2022 года

[подпись]

Андреа Вебер (Andrea Weber)

Менеджер отдела нормативно-правового регулирования

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

Сандхофер Штрассе 116

D-68305 Маннхайм

(Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim)]

2022

1/1

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

Место нахождения органа управления: г. Маннхайм – Регистратура: суд первой инстанции г. Маннхайма, № в торговом реестре: 3962 – Правление: Клаус Хаберда (Claus Haberda); Андреас Шмитц (Andreas Schmitz)

Председатель наблюдательного совета: д-р Томас Шинекер (Dr. Thomas Schinecker)

Литература

1. Бломель Д., Бургер Р., Дростен К. (Blümel J, Burger R, Drosten C) и др. "Парвовирус B19 - пересмотренный. Журнал "Трансфузионная медицина". 2010;37:339-350.
2. Моленаар-деБейкер М.В., Лукашов В.В., ванБиннеджик Р.С., Бут Х.Д., Зейэдджер Х.Л. (Molenaar-deBacker MW, Lukashov VV, vanBinnendijk RS, Boot HJ, Zaaijer HL). "Глобальное сосуществование двух эволюционных линий парвовируса B19 1a, разного по синонимным позициям в геноме". Журнал "Общественная научная библиотека" (PLoS One). 2012;7:e43206.
3. Сервант А., Лаперш С., Лаллеманд Ф. (Servant A, Laperche S, Lallemand F) и др. "Генетическое разнообразие в эритровирусах человека: выявление трех генотипов". "Журнал вирусологии". 2002;76:9124-9134.
4. Хегаард Е.Д., Браун К.Е. (Heegaard ED, Brown KE). "Человеческий парвовирус B19". Журнал "Клинические обзоры микробиологии". 2002;15:485-505.
5. Вайс А.Д., Эндрюс Н.Д., Нескет Л.М., Пибоди Р. (Vyse AJ, Andrews NJ, Hesketh LM, Pebody R). "Бремя инфекции парвовируса B19 у женщин детородного возраста в Англии и Уэльсе". Журнал "Эпидемиологические инфекции". 2007;135:1354-1362.
6. Рехрер К., Гатнер Б., Саурбреи А. (Röhner C, Gärtner B, Sauerbrei A) и др. "Сeropревалентность парвовируса B19 в немецкой популяции". Журнал "Эпидемиологические инфекции". 2008;136:1564-1575.
7. Валентин М.Н., Кохен П.Д. (Valentin MN, Cohen PJ). "Педиатрический парвовирус B19: спектр клинических проявлений". Журнал "Кутис". 2013;92:179-184.
8. Янг Н.С., Браун К.Е. (Young NS, Brown KE). "Парвовирус B19". "Журнал Новой Англии о медицине". 2004;350:586-597.
9. Ойва Х., Шимада Т., Хашимото М. (Oiwa H, Shimada T, Hashimoto M) и др. "Клинические результаты инфекции парвовируса B19 у 30 взрослых пациентов в Киото". Журнал "Современная ревматология". 2011;21:24-31.
10. Ваза К., Инуе К., Мацумура С. (Waza K, Inoue K, Matsumura S). "Симптомы, связанные с инфекцией парвовируса B19 у взрослых: экспериментальное исследование". Журнал "Внутренняя медицина". 2007;46:1975-1978.
11. Лэссен Д., Дженсен А.К., Бейгер П. (Lassen J, Jensen AK, Bager P) и др. "Инфекция парвовируса B19 в первом триместре беременности и риск потери плода: популяционное исследование случай-контроль". "Американский журнал эпидемиологии". 2012;176:803-807.
12. Лэмонт Р.Ф., Собел Д.Д., Вайсбах Е. (Lamont RF, Sobel JD, Vaisbuch E) и др. "Инфекция парвовируса B19 при беременности человека". "Британский журнал акушерства и гинекологии" (BJOG). 2011;118:175-186.
13. Сарфрац А.А., Сэмюэлсен С.О., Бруу А.Л., Дженум П.А., Эскилд А. (Sarfraaz AA, Samuelson SO, Bruu AL, Jenum PA, Eskild A). "Материнская инфекция парвовируса B19 человека и риск внутриутробной гибели плода и низкой массы тела при рождении: исследование случай-контроль среди 35940 беременных женщин." "Британский журнал акушерства и гинекологии" (BJOG). 2009;116:1492-1498.
14. Клейнман С.Х., Глинн С.А., Ли Т.Х. (Kleinman SH, Glynn SA, Lee TH) и др. "Национальное исследование доноров сердца, легких, Института ретровирусной эпидемиологии крови (REDS-II). "Распространенность и количественная оценка уровня ДНК парвовируса B19 у доноров крови с чувствительным анализом полимеразной цепной реакции". Журнал "Переливание". 2007;47:1756-1764.
15. Томас И., Ди Джамбаттиста М., Жерар К. (Thomas I, Di Giambattista M, Gérard C) и др. "Распространенность ДНК эритровируса человека B19 у здоровых бельгийских доноров крови и корреляция с конкретными антителами против структурных и не структурных вирусных белков". Журнал "Голос крови" (Vox Sang). 2003;84:300-307.
16. Кандотти Д., Эттиз Н., Парсиан А., Аллен Д.П. (Candotti D, Etiz N, Parsyan A, Allain JP). "Выявление и характеристика хронической эритровирусной инфекции человека в образцах доноров крови". "Журнал вирусологии". 2004;78:12169-12178.

17. Плентц А., Хан Д., Кнелл А., Холлер Е., Джилг В., Модроу С. (Plentz A, Hahn J, Knöll A, Holler E, Jilg W, Modrow S). "Воздействие парвовируса В19 на гематологических пациентов как загрязнитель препаратов клеток крови и продуктов крови". Журнал "Переливание". 2005;45:1811-1815.
18. Ли Т.Х., Клейнман С.Х., Вен Л. (Lee TH, Kleinman SH, Wen L) и др. NHLBI Эпидемиологического исследование доноров на ретровирус-II (REDS-II). "Распределение парвовируса В19 ДНК в компонентах крови и сохранение вируса у доноров крови". Журнал "Переливание". 2011;51:1896-1908.
19. Коппелман М.Х., Куперс Х.Т., Эмрих Т., Зейеджер Х.Л. (Koppelman MH, Cuypers HT, Emrich T, Zaaijer HL). "Количественное обнаружение парвовируса В19 в плазме крови в режиме реального времени". Журнал "Переливание". 2004;44:97-103.
20. Клейнман С.Х., Глини С.А., Ли Т.Х. (Kleinman SH, Glynn SA, Lee TH) и др. "Связанное исследование донор-реципиент для оценки передачи парвовируса В19 при переливании компонентов крови". Журнал "Кровь". 2009;114:3677-3683.
21. Ву К.Д., Мейсон Б., Джон Д. (Wu CG, Mason B, Jong J) и др. "Передача парвовируса В19 с помощью концентрата фактора VIII высокой чистоты". Журнал "Переливание". 2005;45:1003-1010.
22. Салданха Д., Майнор П. (Saldanha J, Minor P). "Обнаружение ДНК человеческого парвовируса В19 в пулах плазмы и продуктах крови, полученных из этих пулов: последствия эффективности и последовательности удаления ДНК В19 во время производства". "Британский журнал гематологии". 1996;93:714-719.
23. Ейс-Хюбингер А.М., Сасовски У., Брэкманн Х.Х. (Eis-Hübinger AM, Sasowski U, Brackmann HH). "Загрязнение ДНК парвовируса В19 продуктов коагуляционного фактора VIII". Журнал "Тромбоз и гемостаз". 1999;81:476-477.
24. Шмидт И., Блюмель Д., Сайтц Х., Вилкоммен Х., Левер Д. (Schmidt I, Blümel J, Seitz H, Willkommen H, Löwer J). "ДНК парвовируса В19 в пулах плазмы и производных плазмы". Журнал "Голос крови" (Vox Sang). 2001;81:228-235.
25. Мортимер П.П., Любэн Н.Л., Келлехер Д.Ф., Коэн Б.Д. (Mortimer PP, Luban NL, Kelleher JF, Cohen BJ). "Передача парвовируса сыворотки с помощью концентратов факторов свертывания". Журнал "Ланцет" (Lancet). 1983;2:482-484.
26. Аззи А., Чиатти С., Закврсевска К., Морфини М., Мариани Д., Маннуччи П.М. (Azzi A, Ciappi S, Zakvrzewska K, Morfini M, Mariani G, Mannucci PM). "Инфекция парвовируса В19 человека при гемофилии впервые инфузировавшей двумя концентратами высокой чистоты, вирусно-затухающего фактора VIII". "Американский журнал гематологии". 1992;39:228-230.
27. Блюмель Д., Шмидт И., Эффенбергер В. (Blümel J, Schmidt I, Effenberger W) и др. "Передача парвовируса В19 посредством термически обработанных концентратов факторов свертывания крови". Журнал "Переливание". 2002;42:1473-1481.
28. Кенигбауэр У.Ф., Истлунд Т., Дей Д.В. (Koenigbauer UF, Eastlund T, Day JW). "Клиническое заболевание, вызванное инфекцией парвовируса В19, после инфузии пулированной плазмы, обработанной растворителем/детергентом". Журнал "Переливание". 2000;40:1203-1206.
29. Сантагостино Е., Маннуччи П.М., Грингери А. (Santagostino E, Mannucci PM, Gringeri A) и др. "Передача парвовируса В19 концентратами факторов свертывания крови после лиофилизации при нагревании до 100 °С". Журнал "Переливание". 1997;37:517-522.
30. Генг И., Ву К.Д., Бхаттачария С.П., Тэн Д., Гуо З.П., Ю М.И. (Geng Y, Wu CG, Bhattacharyya SP, Tan D, Guo ZP, Yu MY). "ДНК парвовируса В19 в концентратах фактора VIII: влияние производственных процедур и скрининг В19 с помощью тестирования нуклеиновых кислот". Журнал "Переливание". 2007;47:883-889.
31. Мартин А., Лемон С.М. (Martin A, Lemon SM). "Вирус гепатита А: от открытия до вакцин". "Журнал гепатологии" 2006;43:S164-S172.
32. Матени С.К., Кингери Д.Е. (Matheny SC, Kingery JE). "Гепатит А". Журнал "Американский семейный врач". 2012;86:1027-1034.

33. Киффе Е.Б. (Keeffe EB). "Гепатит А и В накладываются на хронические заболевания печени: болезни, предотвратимые с помощью вакцин". Журнал "Труды Американской клинической и климатологической ассоциации". 2006;117:227-237-238.
34. Возн Д., Гонсалвес Росси Л.М., Форби Д.К. (Vaughan G, Goncalves Rossi LM, Forbi JC) и др. "Вирус гепатита А: взаимодействие хозяина, молекулярная эпидемиология и эволюция". Журнал "Инфекция, генетика и эволюция". 2014;21:227-243.
35. Перкинс Х.А., Буш М.П. (Perkins HA, Busch MP). "Инфекции, связанные с переливанием крови: 50 лет неустанных вызовов и заметного прогресса". Журнал "Переливание". 2010;50:2080-2099.
36. Гоулэнд П., Фонтана С., Нидерхаузер К., Талегани Б.М. (Gowland P, Fontana S, Niederhauser C, Taleghani BM). "Молекулярное и серологическое отслеживание вируса гепатита А, передаваемого при переливании крови". Журнал "Переливание". 2004;44:1555-1561.
37. Дайвэн А.Х., Стаббс Д.Р., Карнахэн Д.Е. (Diwan AH, Stubbs JR, Carnahan GE). "Передача вируса гепатита А через эритроциты с пониженным содержанием RBC и FFP одного донора". Журнал "Переливание". 2003;43:536-540.
38. Норманн А., Джанг К., Валлбрахт А., Флеминг Б. (Normann A, Jung C, Vallbracht A, Flehmig B). "Динамика виремии гепатита А и вирусная нагрузка в крови больных гепатитом А". "Журнал медицинской вирусологии". 2004;72:10-16.
39. Соуси Д.М., Робертсон Б.Х., Белл Б.П., МакКаустлэнд К.А., Эватт Б.Л. (Soucie JM, Robertson BH, Bell BP, McCaustland KA, Evatt BL). "Инфекции вируса гепатита А, связанные с фактором свертывания крови, концентрируются в Соединенных Штатах". Журнал "Переливание". 1998;38:573-579.
40. Чади М., Будек И., Келлер-Станиславски Б. (Chudy M, Budek I, Keller-Stanislawski B) и др. "Новый кластер инфекции гепатита А у больных гемофилией связан с пулом зараженной плазмы". "Журнал медицинской вирусологии". 1999;57:91-99.
41. Кишор Д., Сен М. (Kishore J, Sen M). "Индукцированные парвовирусом В-19 тромбоцитопении и анемии у ребенка со смертельной фульминантной печеночной недостаточностью, вызванной гепатитом А и Е". "Журнал тропической педиатрии". 2009;55:335-337.
42. Озкей Ф., Бикмаз И.Е., Канан О., Озбек Н. (Ozcay F, Bikmaz YE, Canan O, Ozbek N). "Гепатит А и инфекции парвовируса В19 у младенцев с фульминантной печеночной недостаточностью". "Турецкий журнал гастроэнтерологии". 2006;17:148-150.
43. Двиведи М., Маноха Х., Тивари С. (Dwivedi M, Manocha H, Tiwari S) и др. "Кои́нфекция парвовируса В19 другими вирусами гепатита приводит к фульминантному гепатиту с неблагоприятным исходом у детей". "Журнал педиатрических инфекционных заболеваний". 2009;28:649-650.
44. Хьюджес Д.А., Фонтейн М.Д., Гонзалес К.Л., Лайон А.Д., Гуднох Л.Т., Гейлел С.А. (Hughes JA, Fontaine MJ, Gonzalez CL, Layon AG, Goodnough LT, Galel SA). "Отчет о случаях связанных с переливанием инфекций гепатита А". Журнал "Переливание". 2014;54:2202-2206.
45. Джонс С., Лейтон К., Чапа Д. (Jones S, Leighton K, Chapa J) и др. "Распространенность вируса гепатита А (ВГА) и высокотитрового парвовируса В19 в восстановленных и исходных донорствах плазмы". Журнал "Переливание". 2013;53(Прил 2):211А.
46. Мюллер М.М., Фрейл М.И., Хоурфар М.К. (Muller MM, Fraile MI, Hourfar MK) и др. "Оценка двух коммерческих тестов с технологией амплификации нуклеиновых кислот с использованием нескольких красителей для ВГВ/ВГС/ВИЧ-1/ВИЧ-2 и В19В/ВГА для скрининга крови и плазмы для дальнейшего производства". Журнал "Голос крови" (Vox Sang). 2013;104:19-29.
47. Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (U.S. Food and Drug Administration). "Руководство для промышленности: тестирование нуклеиновых кислот (NAT) для снижения возможного риска передачи парвовируса человека В19 с продуктами, полученными из плазмы". 2009 Июль.

<http://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/blood/ucm071592.htm>

48. "Человеческий анти-D иммуноглобулин", Монография 0557 (с 01.01.2004); "Человеческий анти-D иммуноглобулин для внутривенного введения", Монография 1527 (с 01.01.2004); "Плазма человека объединена и обработана для инактивации вирусов", Монография 1646 (с 01.07.2004). Европ.Фарм. 6-е изд. Страсбург, Франция: Совет Европы, 2011.
49. "Плазма человека объединена и обработана для инактивации вирусов", Монография 1646 (с 1/2011). Европ.Фарм. 6-е изд. Страсбург, Франция: Совет Европы, 2011.
50. Лонго М.К., Бернингер М.С., Хартлей Д.Л. (Longo MC, Berninger MS, Hartley JL). "Использование урацил-ДНК-гликозилазы для борьбы с переносимым загрязнением в полимеразной цепной реакции". Журнал "Ген". 1990; 93:125-128.
51. Савва Р., МакАули-Хечт К., Браун Т., Перл Л. (Sawa R, McAuley-Hecht K, Brown T, Pearl L). "Структурная основа специфической эксцизионной репарации оснований урацил-ДНК-гликозилазой". Журнал "Природа". 1995; 373:487-493.
52. Мол К.Д., Арвей А.С., Слуппахуг Д. (Mol CD, Arvai AS, Slupphaug G) и др. "Кристаллическая структура и мутационный анализ урацил-ДНК-гликозилазы человека: структурная основа специфичности и катализа". Журнал "Клетка". 1995;80:869-878.
53. Хигучи Р., Доллинджер Д., Уолш П.С., Гриффит Р. (Higuchi R, Dollinger G, Walsh PS, Griffith R). "Одновременная амплификация и обнаружение специфических последовательностей ДНК". Журнал "Биотехнология" (Нью-Йорк). 1992;10:413-417.
54. Хейд К.А., Стивенс Д., Ливак Д.К., Уиллиамс П.М. (Heid CA, Stevens J, Livak JK, Williams PM). "Количественная ПЦР в реальном времени". Журнал "Исследование генома". 1996;6:986-994.
55. Центр по контролю и профилактике заболеваний. "Биобезопасность в микробиологических и биомедицинских лабораториях", 5-е изд. Департамент здравоохранения и социальных служб США (U.S. Department of Health and Human Services), Служба общественного здравоохранения, Центры по контролю и профилактике заболеваний, Национальные институты здравоохранения. Публикационный номер HHS (CDC) 21-1112, пересмотренный в декабре 2009 года.
56. Институт клинических лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI). "Защита лабораторных работников от профессионально приобретенных инфекций". Утвержденное руководство - Четвертое издание. Документ CLSI M29-A4: Уэйн, Пенсильвания: CLSI, 2014.

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

Перевод выполнил переводчик
Грачева Вероника Александровна

Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth)

Нотариальная контора

Нотариальная контора Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth) №7* 23*68161 Маннхайм

Удостоверение копии

Настоящим сегодня подтверждается верность копии с представленного оригинала документа.

г. Маннхайм,

[Штамп: 12 января 2022 г.]

[Подпись]

Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)

Нотариус в г. Маннхайм

[Гербовая печать: Клаудия Зеелер (Claudia Seeler)

Нотариус в г. Маннхайм]

**Нотариальная контора Зеелер энд Др. Феллмет (Seeler & Dr. Fellmeth)*№ 7, 23*68161 Маннхайм * Идентификационный номер
плательщика НДС DE308834223
Тел. +49621860862-0 * Факс +49 621 860 862-89 * KANZLER@NOTARIAT-07.DE * WWW.NOTARIAT-07.DE**

Текст на русском языке Инструкции по применению на медицинское изделие: Реагенты в кассете DPX для обнаружения нуклеиновых кислот парвовируса B19 генотипов 1, 2, 3 и вируса гепатита А (ВГА) генотипов I , II , III в крови человека на системе автоматизированной cobas ® 6800 (cobas ® DPX)

производства «Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH), Сандхофер Штрассе 116, 68305 Маннхайм, Германия (Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany)

РАЗРАБОТЧИК:

**«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH), Германия.
Сандхофер Штрассе 116, 68305 Маннхайм, Германия
(Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany)**

Утверждено

«Рош Диагностикс ГмбХ» (Roche Diagnostics GmbH)

Дата: 11 января 2022 года

[подпись]

Андреа Вебер (Andrea Weber)

Менеджер отдела нормативно-правового регулирования

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

Сандхофер Штрассе 116

D-68305 Маннхайм

(Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim)]

2022

1/1

«Рош Диагностикс ГмбХ»; Сандхофер Штрассе 116; 68305 Маннхайм (Roche Diagnostics GmbH; Sandhofer Strasse 116; 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: Клаус Хаберда (Claus Haberdia); Андреас Шмитц (Andreas Schmitz)

Председатель наблюдательного совета: д-р Томас Шинекер (Dr. Thomas Schinecker)

Литература

1. Блюмель Д., Бургер Р., Дростен К. (Blümel J, Burger R, Drosten C) и др. "Парвовирус B19 - пересмотренный. Журнал "Трансфузионная медицина". 2010;37:339-350.
2. Моленаар-деБейкер М.В., Лукашов В.В., ванБиннедик Р.С., Бут Х.Д., Зейэдджер Х.Л. (Molenaar-deBacker MW, Lukashov VV, vanBinnendijk RS, Boot HJ, Zaaijer HL). "Глобальное сосуществование двух эволюционных линий парвовируса B19 1a, разного по синонимным позициям в геноме". Журнал "Общественная научная библиотека" (PLoS One). 2012;7:e43206.
3. Сервант А., Лаперш С., Лаллеманд Ф. (Servant A, Laperche S, Lallemand F) и др. "Генетическое разнообразие в эритровирусах человека: выявление трех генотипов". Журнал вирусологии. 2002;76:9124-9134.
4. Хегаард Е.Д., Браун К.Е. (Heegaard ED, Brown KE). "Человеческий парвовирус B19". Журнал "Клинические обзоры микробиологии". 2002;15:485-505.
5. Вайс А.Д., Эндрюс Н.Д., Нескет Л.М., Пибоди Р. (Vyse AJ, Andrews NJ, Hesketh LM, Pebody R). "Бремя инфекции парвовируса B19 у женщин детородного возраста в Англии и Уэльсе". Журнал "Эпидемиологические инфекции". 2007;135:1354-1362.
6. Рехрер К., Гатнер Б., Саурбреи А. (Röhner C, Gärtner B, Sauerbrei A) и др. "Серопревалентность парвовируса B19 в немецкой популяции". Журнал "Эпидемиологические инфекции". 2008;136:1564-1575.
7. Валентин М.Н., Кохен П.Д. (Valentin MN, Cohen PJ). "Педиатрический парвовирус B19: спектр клинических проявлений". Журнал "Кутис". 2013;92:179-184.
8. Янг Н.С., Браун К.Е. (Young NS, Brown KE). "Парвовирус B19". "Журнал Новой Англии о медицине". 2004;350:586-597.
9. Ойва Х., Шимада Т., Хашимото М. (Oiwa H, Shimada T, Hashimoto M) и др. "Клинические результаты инфекции парвовируса B19 у 30 взрослых пациентов в Киото". Журнал "Современная ревматология". 2011;21:24-31.
10. Ваза К., Инуе К., Мацумура С. (Waza K, Inoue K, Matsumura S). "Симптомы, связанные с инфекцией парвовируса B19 у взрослых: экспериментальное исследование". Журнал "Внутренняя медицина". 2007;46:1975-1978.
11. Лэссен Д., Дженсен А.К., Бейгер П., (Lassen J, Jensen AK, Bager P) и др. "Инфекция парвовируса B19 в первом триместре беременности и риск потери плода: популяционное исследование случай-контроль". "Американский журнал эпидемиологии". 2012;176:803-807.
12. Лэмонт Р.Ф., Собел Д.Д., Вайсбах Е. (Lamont RF, Sobel JD, Vaisbuch E) и др. "Инфекция парвовируса B19 при беременности человека". "Британский журнал акушерства и гинекологии" (BJOG). 2011;118:175-186.
13. Сарфрац А.А., Сэмюэлсен С.О., Бруу А.Л., Дженум П.А., Эскилд А. (Sarfranz AA, Samuelson SO, Bruu AL, Jennum PA, Eskild A). "Материнская инфекция парвовируса B19 человека и риск внутриутробной гибели плода и низкой массы тела при рождении: исследование случай-контроль среди 35940 беременных женщин." "Британский журнал акушерства и гинекологии" (BJOG). 2009;116:1492-1498.
14. Клейнман С.Х., Глинн С.А., Ли Т.Х. (Kleinman SH, Glynn SA, Lee TH) и др., Национальное исследование доноров сердца, легких, Института ретровирусной эпидемиологии крови (REDS-II). "Распространенность и количественная оценка уровня ДНК парвовируса B19 у доноров крови с чувствительным анализом полимеразной цепной реакции". Журнал "Переливание". 2007;47:1756-1764.
15. Томас И., Ди Джамбаттиста М., Жерар К. (Thomas I, Di Giambattista M, Gérard C) и др. "Распространенность ДНК эритровируса человека B19 у здоровых бельгийских доноров крови и корреляция с конкретными антителами против структурных и не структурных вирусных белков". Журнал "Голос крови" (Vox Sang). 2003;84:300-307.
16. Кандотти Д., Этиз Н., Парсиан А., Аллен Д.П. (Candotti D, Etiz N, Parsyan A, Allain JP). "Выявление и характеристика хронической эритровирусной инфекции человека в образцах доноров крови". "Журнал вирусологии". 2004;78:12169-12178.

17. Плентц А., Хан Д., Кнелл А., Холлер Е., Джилг В., Модроу С. (Plentz A, Hahn J, Knöll A, Holler E, Jilg W, Modrow S). "Воздействие парвовируса B19 на гематологических пациентов как загрязнитель препаратов клеток крови и продуктов крови". Журнал "Переливание". 2005;45:1811-1815.
18. Ли Т.Х., Клейнман С.Х., Вен Л. (Lee TH, Kleinman SH, Wen L) и др. NHLBI Эпидемиологического исследования доноров на ретровирус-II (REDS-II). "Распределение парвовируса B19 ДНК в компонентах крови и сохранение вируса у доноров крови". Журнал "Переливание". 2011;51:1896-1908.
19. Коппелман М.Х., Куперс Х.Т., Эмрих Т., Зейеджер Х.Л. (Koppelman MH, Cuypers HT, Emrich T, Zaaijer HL). "Количественное обнаружение парвовируса B19 в плазме крови в режиме реального времени". Журнал "Переливание". 2004;44:97-103.
20. Клейнман С.Х., Глини С.А., Ли Т.Х. (Kleinman SH, Glynn SA, Lee TH) и др. "Связанное исследование донор-реципиент для оценки передачи парвовируса B19 при переливании компонентов крови". Журнал "Кровь". 2009;114:3677-3683.
21. Ву К.Д., Мейсон Б., Джон Д. (Wu CG, Mason B, Jong J) и др. "Передача парвовируса B19 с помощью концентрата фактора VIII высокой чистоты". Журнал "Переливание". 2005;45:1003-1010.
22. Салданха Д., Майнор П. (Saldanha J, Minor P). "Обнаружение ДНК человеческого парвовируса B19 в пулах плазмы и продуктах крови, полученных из этих пулов: последствия эффективности и последовательности удаления ДНК B19 во время производства". "Британский журнал гематологии". 1996;93:714-719.
23. Ейс-Хюбингер А.М., Сасовски У., Брэкмэнн Х.Х. (Eis-Hübinger AM, Sasowski U, Brackmann HH). "Загрязнение ДНК парвовируса B19 продуктов коагуляционного фактора VIII". Журнал "Тромбоз и гемостаз". 1999;81:476-477.
24. Шмидт И., Бломель Д., Сайтц Х., Вилкоммен Х., Левер Д. (Schmidt I, Blümel J, Seitz H, Willkommen H, Löwer J). "ДНК парвовируса B19 в пулах плазмы и производных плазмы". Журнал "Голос крови" (Vox Sang). 2001;81:228-235.
25. Мортимер П.П., Любэн Н.Л., Келлехер Д.Ф., Козн Б.Д. (Mortimer PP, Luban NL, Kelleher JF, Cohen BJ). "Передача парвовируса сыворотки с помощью концентратов факторов свертывания". Журнал "Ланцет" (Lancet). 1983;2:482-484.
26. Ацци А., Чиатти С., Закврэвска К., Морфини М., Мариани Д., Маннуччи П.М. (Azzi A, Ciatti S, Zakrzewska K, Morfini M, Mariani G, Mannucci PM). "Инфекция парвовируса B19 человека при гемофилии впервые инфицированной двумя концентратами высокой чистоты, вирусно-затухающего фактора VIII". "Американский журнал гематологии". 1992;39:228-230.
27. Бломель Д., Шмидт И., Эффенбергер В. (Blümel J, Schmidt I, Effenberger W) и др. "Передача парвовируса B19 посредством термически обработанных концентратов факторов свертывания крови". Журнал "Переливание". 2002;42:1473-1481.
28. Кенигбауэр У.Ф., Истлунд Т., Дей Д.В. (Koenigbauer UF, Eastlund T, Day JW). "Клиническое заболевание, вызванное инфекцией парвовируса B19, после инфузии пулированной плазмы, обработанной растворителем/детергентом". Журнал "Переливание". 2000;40:1203-1206.
29. Сантагостино Е., Маннуччи П.М., Грингери А. (Santagostino E, Mannucci PM, Gringeri A) и др. "Передача парвовируса B19 концентратами факторов свертывания крови после лиофилизации при нагревании до 100 °C". Журнал "Переливание". 1997;37:517-522.
30. Генг И., Ву К.Д., Бхаттачария С.П., Тэн Д., Гуо З.П., Ю М.И. (Geng Y, Wu CG, Bhattacharya SP, Tan D, Guo ZP, Yu MY). "ДНК парвовируса B19 в концентратах фактора VIII: влияние производственных процедур и скрининг B19 с помощью тестирования нуклеиновых кислот". Журнал "Переливание". 2007;47:883-889.
31. Мартин А., Лемон С.М. (Martin A, Lemon SM). "Вирус гепатита А: от открытия до вакцин". "Журнал гепатологии" 2006;43:S164-S172.
32. Матени С.К., Кингери Д.Е. (Matheny SC, Kingery JE). "Гепатит А". Журнал "Американский семейный врач". 2012;86:1027-1034.

33. Киффе Е.Б. (Keeffe EB). "Гепатит А и В накладываются на хронические заболевания печени: болезни, предотвратимые с помощью вакцин". Журнал "Труды Американской клинической и климатологической ассоциации". 2006;117:227-237-238.
34. Возн Д., Гонсалвес Росси Л.М., Форби Д.К. (Vaughan G, Goncalves Rossi LM, Forbi JC) и др. "Вирус гепатита А: взаимодействие хозяина, молекулярная эпидемиология и эволюция". Журнал "Инфекция, генетика и эволюция". 2014;21:227-243.
35. Перкинс Х.А., Буш М.П. (Perkins HA, Busch MP). "Инфекции, связанные с переливанием крови: 50 лет неустанных вызовов и заметного прогресса". Журнал "Переливание". 2010;50:2080-2099.
36. Гоулэнд П., Фонтана С., Нидерхаузер К., Талегани Б.М. (Gowland P, Fontana S, Niederhauser C, Taleghani BM). "Молекулярное и серологическое отслеживание вируса гепатита А, передаваемого при переливании крови". Журнал "Переливание". 2004;44:1555-1561.
37. Дайвэн А.Х., Стаббс Д.Р., Карнахэн Д.Е. (Diwan AH, Stubbs JR, Carnahan GE). "Передача вируса гепатита А через эритроциты с пониженным содержанием RBC и FFP одного донора". Журнал "Переливание". 2003;43:536-540.
38. Норманн А., Джанг К., Валлбрахт А., Флемиг Б. (Normann A, Jung C, Vallbracht A, Flehmig B). "Динамика виремии гепатита А и вирусная нагрузка в крови больных гепатитом А". "Журнал медицинской вирусологии". 2004;72:10-16.
39. Соуси Д.М., Робертсон Б.Х., Белл Б.П., МакКаустлэнд К.А., Эватт Б.Л. (Soucie JM, Robertson BH, Bell BP, McCaustland KA, Evatt BL). "Инфекции вируса гепатита А, связанные с фактором свертывания крови, концентрируются в Соединенных Штатах". Журнал "Переливание". 1998;38:573-579.
40. Чади М., Будек И., Келлер-Станиславски Б. (Chudy M, Budek I, Keller-Stanislawski B) и др. "Новый кластер инфекции гепатита А у больных гемофилией связан с пулом зараженной плазмы". "Журнал медицинской вирусологии". 1999;57:91-99.
41. Кишор Д., Сен М. (Kishore J, Sen M). "Индукцированные парвовирусом В-19 тромбоцитопении и анемии у ребенка со смертельной фульминантной печеночной недостаточностью, вызванной гепатитом А и Е". "Журнал тропической педиатрии". 2009;55:335-337.
42. Озкей Ф., Бикмаз И.Е., Канан О., Озбек Н. (Ozsay F, Bikmaz YE, Canan O, Ozbek N). "Гепатит А и инфекции парвовируса В19 у младенцев с фульминантной печеночной недостаточностью". "Турецкий журнал гастроэнтерологии". 2006;17:148-150.
43. Дживеди М., Маноха Х., Тивари С. (Dwivedi M, Manocha H, Tiwari S) и др. "Коинфекция парвовируса В19 другими вирусами гепатита приводит к фульминантному гепатиту с неблагоприятным исходом у детей". "Журнал педиатрических инфекционных заболеваний". 2009;28:649-650.
44. Хьюджес Д.А., Фонтейн М.Д., Гонзалес К.Л., Лайон А.Д., Гуднох Л.Т., Гейлел С.А. (Hughes JA, Fontaine MJ, Gonzalez CL, Layon AG, Goodnough LT, Galel SA). "Отчет о случаях связанных с переливанием инфекций гепатита А". Журнал "Переливание". 2014;54:2202-2206.
45. Джонс С., Лейтон К., Чапа Д. (Jones S, Leighton K, Chapa J) и др. "Распространенность вируса гепатита А (ВГА) и высокотитрового парвовируса В19 в восстановленных и исходных донорствах плазмы". Журнал "Переливание". 2013;53(Прил 2):211А.
46. Мюллер М.М., Фрейл М.И., Хоурфар М.К. (Muller MM, Fraile MI, Hourfar MK) и др. "Оценка двух коммерческих тестов с технологией амплификации нуклеиновых кислот с использованием нескольких красителей для ВГВ/ВГС/ВИЧ-1/ВИЧ-2 и В19В/ВГА для скрининга крови и плазмы для дальнейшего производства". Журнал "Голос крови" (Vox Sang). 2013;104:19-29.
47. Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (U.S. Food and Drug Administration). "Руководство для промышленности: тестирование нуклеиновых кислот (NAT) для снижения возможного риска передачи парвовируса человека В19 с продуктами, полученными из плазмы". 2009 Июль.

<http://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/blood/ucm071592.htm>

48. "Человеческий анти-D иммуноглобулин", Монография 0557 (с 01.01.2004); "Человеческий анти-D иммуноглобулин для внутривенного введения", Монография 1527 (с 01.01.2004); "Плазма человека объединена и обработана для инактивации вирусов", Монография 1646 (с 01.07.2004). Европ.Фарм. 6-е изд. Страсбург, Франция: Совет Европы, 2011.

49. "Плазма человека объединена и обработана для инактивации вирусов", Монография 1646 (с 1/2011). Европ.Фарм. 6-е изд. Страсбург, Франция: Совет Европы, 2011.

50. Лонго М.К., Бернингер М.С., Хартлей Д.Л. (Longo MC, Berninger MS, Hartley JL). "Использование урацил-ДНК-гликозилазы для борьбы с переносимым загрязнением в полимеразной цепной реакции". Журнал "Ген". 1990; 93:125-128.

51. Савва Р., МакАули-Хечт К., Браун Т., Перл Л. (Sawa R, McAuley-Hecht K, Brown T, Pearl L). "Структурная основа специфической эксцизионной репарации оснований урацил-ДНК-гликозилазой". Журнал "Природа". 1995; 373:487-493.

52. Мол К.Д., Арвей А.С., Слуппхауг Д. (Mol CD, Arvai AS, Slupphaug G) и др. "Кристаллическая структура и мутационный анализ урацил-ДНК-гликозилазы человека: структурная основа специфичности и катализа". Журнал "Клетка". 1995;80:869-878.

53. Хигучи Р., Доллинджер Д., Уолш П.С., Гриффит Р. (Higuchi R, Dollinger G, Walsh PS, Griffith R). "Одновременная амплификация и обнаружение специфических последовательностей ДНК". Журнал "Биотехнология" (Нью-Йорк). 1992;10:413-417.

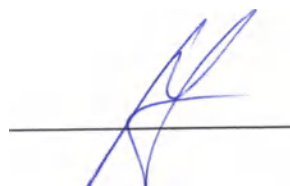
54. Хейд К.А., Стивенс Д., Ливак Д.К., Уиллиамс П.М. (Heid CA, Stevens J, Livak JK, Williams PM). "Количественная ПЦР в реальном времени". Журнал "Исследование генома". 1996;6:986-994.

55. Центр по контролю и профилактике заболеваний. "Биобезопасность в микробиологических и биомедицинских лабораториях", 5-е изд. Департамент здравоохранения и социальных служб США (U.S. Department of Health and Human Services), Служба общественного здравоохранения, Центры по контролю и профилактике заболеваний, Национальные институты здравоохранения. Публикационный номер HHS (CDC) 21-1112, пересмотренный в декабре 2009 года.

56. Институт клинических лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI). "Защита лабораторных работников от профессионально приобретенных инфекций". Утвержденное руководство - Четвертое издание. Документ CLSI M29-A4: Уэйн, Пенсильвания: CLSI, 2014.

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

**Перевод выполнил переводчик
Грачева Вероника Александровна**



Российская Федерация

Город Москва

Двадцать четвертого января две тысячи двадцать второго года

Я, Дейнеко Людмила Валериевна, временно исполняющая обязанности нотариуса города Москвы Прокошениковой Елены Евгеньевны, свидетельствую подлинность подписи переводчика Грачевой Вероники Александровны.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 21/86-н/77-2022- 6 - 2222

Уплачено за совершение нотариального действия: 400 руб. 00 коп.



Л.В.Дейнеко



Прошнуровано, пронумеровано
и скреплено печатью 56 (пят)

Л.В.Дейнеко