

Xpert[®] Bladder Cancer Detection

REF GXBLAD-CD-CE-10

Upute za upotrebu

CE **IVD**

Izjave o zaštitnom znaku, patentima i vlasničkim pravima

Trademark, Patents and Copyright Statements

Cepheid[®], the Cepheid logo, GeneXpert[®], and Xpert[®] are trademarks of Cepheid, registered in the U.S. and other countries.

All other trademarks are the property of their respective owners.

THE PURCHASE OF THIS PRODUCT CONVEYS TO THE BUYER THE NON-TRANSFERABLE RIGHT TO USE IT IN ACCORDANCE WITH THESE INSTRUCTIONS FOR USE. NO OTHER RIGHTS ARE CONVEYED EXPRESSLY, BY IMPLICATION OR BY ESTOPPEL. FURTHERMORE, NO RIGHTS FOR RESALE ARE CONFERRED WITH THE PURCHASE OF THIS PRODUCT.

© 2016-2023 Cepheid.

Cepheid[®], logotip Cepheid, GeneXpert[®]; Xpert[®] zaštitni su znakovi društva Cepheid, registriranog u SAD-u i drugim državama.

Svi ostali zaštitni znakovi vlasništvo su svojih odnosnih vlasnika.

KUPNJOM OVOG PROIZVODA KUPCU SE DODJELJUJE NEPRENOSIVO PRAVO NA NJEGOVU UPOTREBU U SKLADU S OVIM UPUTAMA ZA UPOTREBU. NIKAKVA SE DRUGA PRAVA NE DODJELJUJU IZRIČITO, IMPLICITNO ILI PREKLUZIJOM. NADALJE, KUPNJOM OVOG PROIZVODA NE DODJELJUJU SE NIKAKVA PRAVA NA PREPRODAJU.

© 2016. – 2023. Cepheid.

Pogledajte Povijest revizija za detaljan popis promjena.

Xpert[®] Bladder Cancer Detection

Samo za *in vitro* dijagnostičku upotrebu.

1 Zaštićeni naziv

Xpert[®] Bladder Cancer Detection

2 Uobičajeni ili ustaljeni naziv

Xpert Bladder Cancer Detection

3 Namjena

Xpert Bladder Cancer Monitor Xpert Bladder Cancer Detection, koji se provodi na sustavima instrumenta Cepheid GeneXpert[®] kvalitativni je *in vitro* dijagnostički test namijenjen za praćenje ponovnog javljanja raka mjehura u odraslih bolesnika kojima je prethodno dijagnosticiran rak mjehura. Test upotrebljava uzorak spontano izmokrenog urina i mjeri razinu pet ciljnih mRNK (ABL1, CRH, IGF2, UPK1B, ANXA10) pomoću lančane reakcije polimerazom reverzne transkriptaze u stvarnom vremenu (RT-PCR). Test Xpert Bladder Cancer Detection indiciran je kao pomoć u standardnoj kliničkoj procjeni u praćenju ponovnog javljanja raka mjehura u odraslih bolesnika kojima je prethodno dijagnosticiran rak mjehura i treba se upotrebljavati zajedno s drugim kliničkim mjerama za procjenu ponovnog javljanja bolesti.

4 Sažetak i objašnjenje

Urotelijski rak mjehura (UBC) 7. je najrašireniji rak kod muškaraca i 17. najrašireniji rak kod žena u svijetu.¹ UBC je rašireniji u razvijenim zemljama i 4. je, odnosno 9. najrašireniji rak u muškaraca, odnosno žena, u zapadnome svijetu. Sedamdeset i pet novodijagnosticiranih slučajeva UBC-a predstavlja nemišićno-invazivni rak, dok je preostalih 25 % dijagnoza mišićno-invazivni rak koji zahtijeva radikalne intervencije.¹ Učestalost UBC-a u kombinaciji s najvišim postotkom ponovnog javljanja među svim vrstama raka dodaje ogroman teret troškova zdravstvenim sustavima. Incidencija UBC-a smanjila se u određenim zemljama te se smatra da je povezana sa smanjenjem upotrebe duhanskih proizvoda i poboljšanom industrijskom higijenom u visokorizičnim zanimanjima. No smatra se da je globalni teret u porastu, prvenstveno u zemljama u razvoju, posebno u Kini u kojoj je pušenje rasprostranjeno, a broj stanovnika je visok. Stopa prevalencije UBC-a najviša je od svih uroloških vrsta raka.¹ U Sjedinjenim Državama incidencija raka mjehura nastavlja rasti kod starijeg stanovništva, a, prema najnovijoj procjeni, 2015. godine bilo je više od 74.000 slučajeva. Nadalje, u Sjedinjenim Državama više od 500.000 bolesnika živi s rakom mjehura.² U Europskoj uniji (EU) dobno-standardizirani postotak incidencije iznosi 27 na 100.000 za muškarce te 6 na 100.000 za žene. Incidencija, prevalencija i smrtnost razlikuju se među regijama i državama.¹ Rak mjehura većinom pogađa osobe starije od 60 godina u Sjedinjenim Državama i Europi.² Postoci incidencije gotovo su četiri puta viši kod muškaraca nego kod žena i najviši su kod pripadnika bijele rase.²

Rak mjehura najčešće se očituje mikroskopskom ili bezbolnom teškom hematurijom, koja je evidentna u otprilike 80 – 90 % bolesnika kojima je dijagnosticiran rak mjehura. Osobe s uznapredovalom bolesti češće će imati simptome poput bolova u leđima ili zdjelici, uz hematuriju. Klinička prezentacija većine bolesnika je neprimjetna te su za dijagnozu potrebni invazivniji testovi.

Rak mjehura ima najviši postotak ponovnog javljanja od svih malignih bolesti, koji često iznosi čak 70 % unutar pet godina od uspješnog liječenja. Iako se većina bolesnika s rakom mjehura može uspješno liječiti terapijom kojom se štede organi, kod većine će doći do ponovnog javljanja ili uznapredovanja bolesti. Taj visoki postotak ponovnog javljanja/uznapredovanja bolesti zahtijeva temeljito i precizno praćenje kao sredstvo rane dijagnoze i liječenja; takvim se praćenjem značajno poboljšava preživljavanje.³

Trenutačno postoji potreba za poboljšanom osjetljivošću i poboljšanim vremenom obrade rješenja za testiranje za simptomatske bolesnike. Test Xpert Bladder Cancer Detection upotrebljava sustave instrumenta Cepheid GeneXpert za mjerenje ekspresije pet mRNK ciljeva u uzorku spontano izmokrrenog urina u autonomnom ulošku. Ovo jednostavno i brzo rješenje zahtijeva manje od dvije minute aktivnog djelovanja, a ukupno vrijeme obrade iznosi otprilike 90 minuta.

5 Načelo postupka

Sustavi instrumenta GeneXpert automatiziraju i integriraju obradu uzorka, amplifikaciju nukleinske kiseline i otkrivanje ciljnih sekvenci u jednostavnim ili složenim uzorcima pomoću testova lančane reakcije polimerazom u stvarnom vremenu (PCR) i reverzne transkriptaze (RT-PCR). Sustavi se sastoje od instrumenta, osobnog računala i unaprijed instaliranog softvera za izvođenje testova i pregled rezultata. Sa sustavima je potrebno upotrebljavati jednokratne uloške koji primaju PCR reagense i provode postupak PCR. Budući da su ulošci autonomni i uzorci nikad ne dolaze u dodir s radnim dijelovima modula instrumenta, križna kontaminacija između uzoraka svedena je na minimum. Čitav opis sustava potražite u *Korisničkom priručniku za sustav GeneXpert Dx* ili *Korisničkom priručniku za sustav GeneXpert Infinity*.

Test Xpert Bladder Cancer Detection uključuje reagense za otkrivanje pet mRNK ciljeva (ABL1, ANXA10, UPK1B, CRH i IGF2). ABL1 služi kao kontrola prikladnosti uzorka (SAC). ABL1 osigurava da uzorak sadrži ljudske stanice i ljudski RNK. Za važeći rezultat testa potreban je pozitivan signal gena ABL1. Kontrola provjere sonde (PCC) uključena je za provjeru rehidracije reagensa, napunjenosti epruvete za PCR u ulošku, cjelovitosti sonde i stabilnosti boje. Unutarnja kontrola Cepheid (CIC), osmišljena za otkrivanje inhibicije povezane s uzorkom reakcije RT-PCR u stvarnom vremenu uključena je u svaki uložak.

Uzorci urina prvo se moraju obraditi kompletom reagensa za transport urina Xpert® prijenosom 4,5 ml urina u epruvetu s reagensom za transport urina i preokretanjem tri puta radi miješanja. Prijenosna pipeta isporučena s testom Xpert Bladder Cancer Detection upotrebljava se za prijenos četiri ml obrađenog urina u komoru za uzorak u ulošku.

Svi potrebni reagensi za pripremu uzorka i analizu RT-PCR unaprijed su postavljeni u uložak. Stanice u uzorku urina prikupljaju se na filtru i liziraju se u ultrazvučnoj kupelji. Oslobođena nukleinska kiselina eluira se, miješa sa suhim RT-PCR reagensima, a otopina se prenosi u reakcijsku epruvetu radi postupka RT-PCR i otkrivanja. Vrijeme potrebno za dobivanje rezultata iznosi otprilike 90 minuta.

Xpert Bladder Cancer Detection daje **POZITIVNE (POSITIVE)** ili **NEGATIVNE (NEGATIVE)** rezultate testa na temelju rezultata algoritma linearne diskriminantne analize (LDA) koji upotrebljava rezultate praga ciklusa (Ct) za pet mRNK ciljeva. Nije potrebno otkriti sve mRNK ciljeve da bi se dobio **POZITIVAN (POSITIVE)** rezultat testa.

6 Reagensi i instrumenti

6.1 Isporučeni materijali

Komplet Xpert Bladder Cancer Detection sadrži dovoljno reagensa za obradu 10 uzoraka kontrole kvalitete i/ili uzoraka urina obrađenih kompletom reagensa za transport urina Xpert (kataloški br. GXUTR-CE-30). Komplet Xpert Bladder Cancer Detection sadrži sljedeće:

uloške Xpert Bladder Cancer Detection s ugrađenim reakcijskim epruvetama	10
<ul style="list-style-type: none">• Kuglicu 1, kuglicu 2 i kuglicu 3 (osušene zamrzavanjem)• Reagens za eluiranje	1 od svakog po ulošku 1,5 ml po ulošku
Jednokratne prijenosne pipete	Jedna vrećica s deset komada po kompletu
CD	1 po kompletu
<ul style="list-style-type: none">• Datoteka definicije analize• Upute za upotrebu (Uputa)	

Bilješka

Sigurnosno-tehnički listovi (SDS) dostupni su na stranici www.cephheid.com ili <https://www.cephheidinternational.com> pod karticom **PODRŠKA (SUPPORT)**.

Bilješka

Goveđi serumski albumin (BSA) u kuglicama u ovom proizvodu proizveden je isključivo od goveđe plazme koja potječe iz Sjedinjenih Država. Životinje nisu hranjene proteinima preživača ili nekih drugih životinja; životinje su podvrgnute testiranju prije i nakon smrti. Tijekom obrade nije bilo miješanja materijala s drugim životinjskim materijalima.

7 Čuvanje i rukovanje

- Čuvajte uloške i reagens Xpert Bladder Cancer Detection na 2 – 28 °C.
- Ne otvarajte poklopac uloška dok niste spremni provesti testiranje.
- Upotrijebite uložak u roku od 30 minuta nakon otvaranja poklopca.
- Nemojte upotrebljavati uložak na kojemu je došlo do curenja.

8 Potrebni materijali koji nisu isporučeni

- Komplet reagensa za transport urina Xpert (kataloški br. GXUTR-CE-30) za obradu primarnih uzoraka urina. Komplet se sastoji od epruvete s reagensom za transport urina Xpert i prijenosne pipete.
- Instrument GeneXpert Dx ili sustavi GeneXpert Infinity (kataloški broj ovisi o konfiguraciji): Instrument GeneXpert, računalo, čitač crtičnih kodova, korisnički priručnik.
 - Za sustav GeneXpert Dx: Verzija softvera GeneXpert Dx 4.7b ili novija
 - Za sustave GeneXpert Infinity-80 i Infinity-48s: Verzija softvera Xpertise 6.4b ili novija
- Pisač: Ako je potreban pisač, obratite se Tehničkoj podršci društva Cepheid da biste dogovorili kupnju preporučenog pisača.

9 Upozorenja i mjere opreza

- Samo za *in vitro* dijagnostičku upotrebu.
- Sa svim biološkim uzorcima treba postupati kao da mogu prenijeti uzročnike zaraznih bolesti. Sa svim ljudskim uzorcima treba postupati primjenjujući standardne mjere opreza. Smjernice za rukovanje uzorcima mogu se dobiti od Svjetske zdravstvene organizacije ili Centara za kontrolu i prevenciju bolesti u SAD-u.
- Slijedite sigurnosne procedure svoje ustanove za rad s kemikalijama i rukovanje biološkim uzorcima.
- Karakteristike učinkovitosti ovog testa utvrđene su samo s vrstom uzorka navedenom u odjeljku Namjena. Nije procijenjena učinkovitost ovog testa s drugim vrstama uzoraka ili uzorcima.
- Uzorci urina moraju se obraditi kompletno reagensa za transport urina Xpert (kataloški br. GXUTR-CE-30).
- Nemojte otvarati uložak Xpert Bladder Cancer Detection osim prilikom dodavanja uzorka obrađenog reagensom za transport urina Xpert.
- Nemojte upotrebljavati uložak koji Vam je ispao ili koji ste protresli.
- Nemojte upotrebljavati uložak s oštećenom reakcijskom epruvetom.
- Svaki uložak za jednokratnu upotrebu Xpert Bladder Cancer Detection koristi se za obradu jednog testa. Nemojte višekratno upotrebljavati upotrijebljene uloške.
- Jednokratna pipeta upotrebljava se za prijenos jednog uzorka. Nemojte višekratno upotrebljavati jednokratne pipete.
- Nemojte upotrebljavati uložak ako djeluje mokro ili ako vam se čini da je brtva na poklopcu potrgana.
- Nemojte stavljati ID naljepnicu uzorka na poklopac uloška ili na naljepnicu s crtičnim kodom.
- Preporučuje se dobra laboratorijska praksa, uključujući promjenu rukavica između rukovanja uzorcima bolesnika, radi izbjegavanja kontaminacije uzoraka ili reagensa.
- Za pravilno odlaganje iskorištenih uložaka i neiskorištenih reagensa posavjetujte se s osobljem za upravljanje otpadom u svojoj ustanovi. Provjerite državne, regionalne i lokalne propise jer se oni mogu razlikovati od nacionalnih odredbi o odlaganju. Materijal može pokazivati značajke opasnog otpada koji zahtijeva posebne postupke za odlaganje. Ustanove trebaju provjeriti zahtjeve za odlaganje opasnog otpada u svojoj zemlji.

10 Kemijske opasnosti

U skladu s Uredbom (EZ) br. 1272/2008 (CLP) ovaj se materijal ne smatra opasnim.

11 Prikupljanje, prijevoz i čuvanje uzoraka

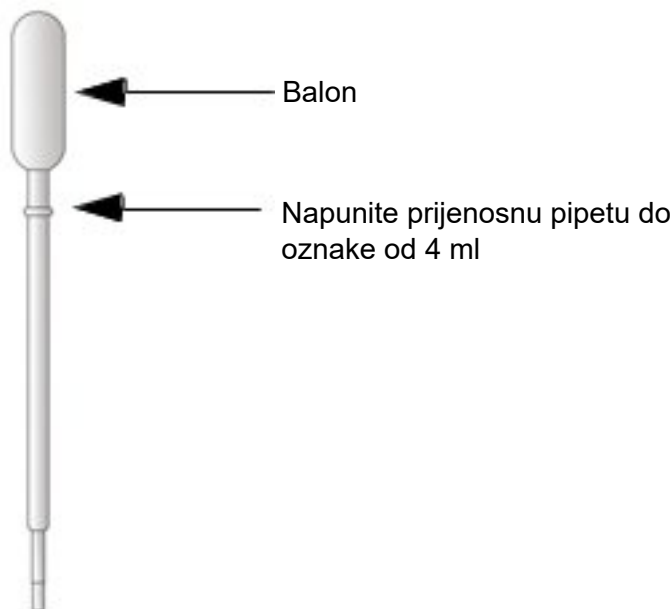
- Upotrebljavajte samo s uzorcima urina obrađenima kompletom reagensa za transport urina Xpert (kataloški br. GXUTR-CE-30). Slijedite upute proizvođača za prikupljanje uzoraka urina i rukovanje njima.
- Uzorke urina treba prenijeti u epruvetu s reagensom za transport urina Xpert u roku od sat vremena od primarnog prikupljanja. Prije prijenosa urina u epruvetu s reagensom za transport urina Xpert pobrinite se da je čaša za prikupljanje urina preokrenuta tri puta radi miješanja.
- Uzorke urina pohranjene u epruvete s reagensom za transport urina Xpert treba prevesti u laboratorij na 2 – 28 °C.
- Uzorci urina u epruvetama s reagensom za transport urina Xpert stabilne su do sedam dana na 2 – 28 °C prije testiranja testom Xpert Bladder Cancer Detection.

12 Postupak

12.1 Priprema uložka

Važno Pokrenite test u roku od 30 minuta nakon dodavanja uzorka u uložak.

1. Izvadite uložak iz pakiranja.
2. Preokrenite epruvetu s reagensom za transport urina Xpert tri puta da bi se promiješala.
3. Otvorite poklopac uložka.
4. Otvorite poklopac transportne epruvete.
5. Napunite uzorkom do oznake 4 ml.
 - a) Stisnite balon na prijenosnoj pipeti.
 - b) Umetnite pipetu u transportnu epruvetu.
 - c) Otpustite balon da biste napunili prijenosnu pipetu do oznake 4 ml.
 - d) Sačuvajte preostali uzorak na 2 – 28 °C u slučaju potrebe za ponovnim testiranjem.



Slika 1. Prijenosna pipeta za test Xpert Bladder Cancer Detection

6. Ispraznite sadržaj pipete u komoru za uzorak u uložku.



Slika 2. Uložak testa Xpert Bladder Cancer Detection (pogled odozgo)

7. Zatvorite poklopac uloška.

12.2 Pokretanje testa

Važno Prije pokretanja testa pobrinite se da je u softver uvezena datoteka definicije analize (ADF) Xpert Bladder Cancer Detection.

Ovaj odjeljak navodi zadane korake za rad sa sustavom instrumenta GeneXpert. Detaljne upute potražite u *Korisničkom priručniku sustava GeneXpert Dx* ili u *Korisničkom priručniku sustava GeneXpert Infinity*, ovisno o modelu koji se upotrebljava.

Bilješka Koraci koje je potrebno slijediti mogu se razlikovati ako je administrator sustava promijenio zadani tijek rada sustava.

1. Uključite sustav instrumenta GeneXpert:

- Ako upotrebljavate instrument GeneXpert Dx, prvo uključite instrument, a zatim uključite računalo. Softver GeneXpert pokrenut će se automatski ili će biti potrebno dvaput kliknuti na ikonu prečaca za softver GeneXpert Dx na radnoj površini sustava Windows®.

ili

- Ako upotrebljavate instrument GeneXpert Infinity, uključite ga. Softver Xpertise pokrenut će se automatski ili će biti potrebno dvaput kliknuti na ikonu prečaca za softver Xpertise na radnoj površini sustava Windows.

2. Prijavite se u softver sustava instrumenta GeneXpert svojim korisničkim imenom i lozinkom. U prozoru sustava GeneXpert kliknite **Izradi test (Create test)** (GeneXpert Dx) ili kliknite **Nalozi (Orders)** i **Izdaj nalog za test (Order Test)** (Infinity). Otvorit će se prozor **Izradi test (Create Test)**.

3. Očitajte ili upišite ID uzorka. Ako upisujete ID uzorka (Sample ID), pripazite da ga točno upišete. ID uzorka povezan je s rezultatom testa i prikazuje se u prozoru Prikaz rezultata (View Results) te u svim izvješćima. Pojavljuje se dijaloški okvir Očitajte uložak (Scan Cartridge).

4. Očitajte crtični kod na ulošku Xpert Bladder Cancer Detection. Pojavljuje se prozor Izradi test (Create Test). Pomoću informacija na crtičnom kodu softver će automatski ispuniti okvire za sljedeća polja: Odaberi test (Select Assay), ID serije reagensa (Reagent Lot ID), Serijski broj uloška (Cartridge SN).

5. Kliknite **Pokreni test (Start test)** (GeneXpert Dx) ili **Pošalji (Submit)** (Infinity). Ako se to od Vas zatraži, unesite svoju lozinku.

6. Za sustav GeneXpert Infinity stavite uložak na pokretnu traku. Uložak će se automatski napuniti, test će se pokrenuti, a iskorišteni uložak premjestiti u spremnik za otpad.

ili

Za instrument GeneXpert Dx:

- Otvorite vrata modula instrumenta dok trepti zeleno svjetlo i postavite uložak.
- Zatvorite vrata. Test se pokreće, a zeleno svjetlo prestaje treperiti. Kad test završi, svjetlo se gasi.
- Prije nego što otvorite vrata modula, pričekajte da sustav otključa vrata. Izvadite uložak.

- d) Odložite iskorištene uloške u odgovarajuće spremnike za otpad uzoraka u skladu sa standardnim praksama vaše ustanove. Pogledajte Odjeljak 9. Upozorenja i mjere opreza.

13 Prikaz i ispis rezultata

Ovaj odsječak navodi osnovne korake za prikaz i ispis rezultata. Detaljnije upute o prikazu i ispisu rezultata potražite u *Korisničkom priručniku za sustav GeneXpert Dx* ili *Korisničkom priručniku za sustav GeneXpert Infinity* ovisno o instrumentu koji se upotrebljava.

1. Za prikaz rezultata kliknite ikonu **Prikaz rezultata (View Results)**.
2. Nakon završetka testa kliknite gumb **Izvešće (Report)** u prozoru Prikaz rezultata (View Results) za prikaz i/ili izradu PDF datoteke s izvješćem.

14 Kontrola kvalitete

Ugrađene kontrole kvalitete

Svaki test uključuje unutarnju kontrolu (CIC), kontrolu provjere sonde (PCC) i kontrolu ABL1.

- **Unutarnja kontrola Cepheid (CIC):** CIC je kontrola Armored RNA® u obliku suhe kuglice koja je uključena u svaki uložak radi otkrivanja inhibicije reakcije RT-PCR povezane s uzorkom. CIC zadovoljava ako ispunjava potvrđene kriterije za prihvaćanje.
- **Kontrola provjere sonde (PCC):** Prije početka reakcije PCR sustav instrumenta GeneXpert mjeri fluorescentni signal iz sonde s ciljem praćenja rehidracije kuglica, punjenja reakcijske epruvete, cjelovitosti sonde i stabilnosti boje. PCC zadovoljava ako ispunjava potvrđene kriterije za prihvaćanje.
- **Kontrola ABL1:** ta kontrola prikladnosti uzorka (SAC) osigurava da uzorak sadrži ljudske stanice i ljudski RNK. Za važeći rezultat testa potreban je signal gena ABL1. Negativan ABL1 označava da uzorak ne sadrži dovoljno ljudskih stanica ili da se kvaliteta uzorka smanjila.
- **Vanjske kontrole (nisu priložene):** Vanjske kontrole trebaju se upotrebljavati u skladu sa zahtjevima lokalnih, državnih i saveznih organizacija za akreditaciju, prema potrebi.

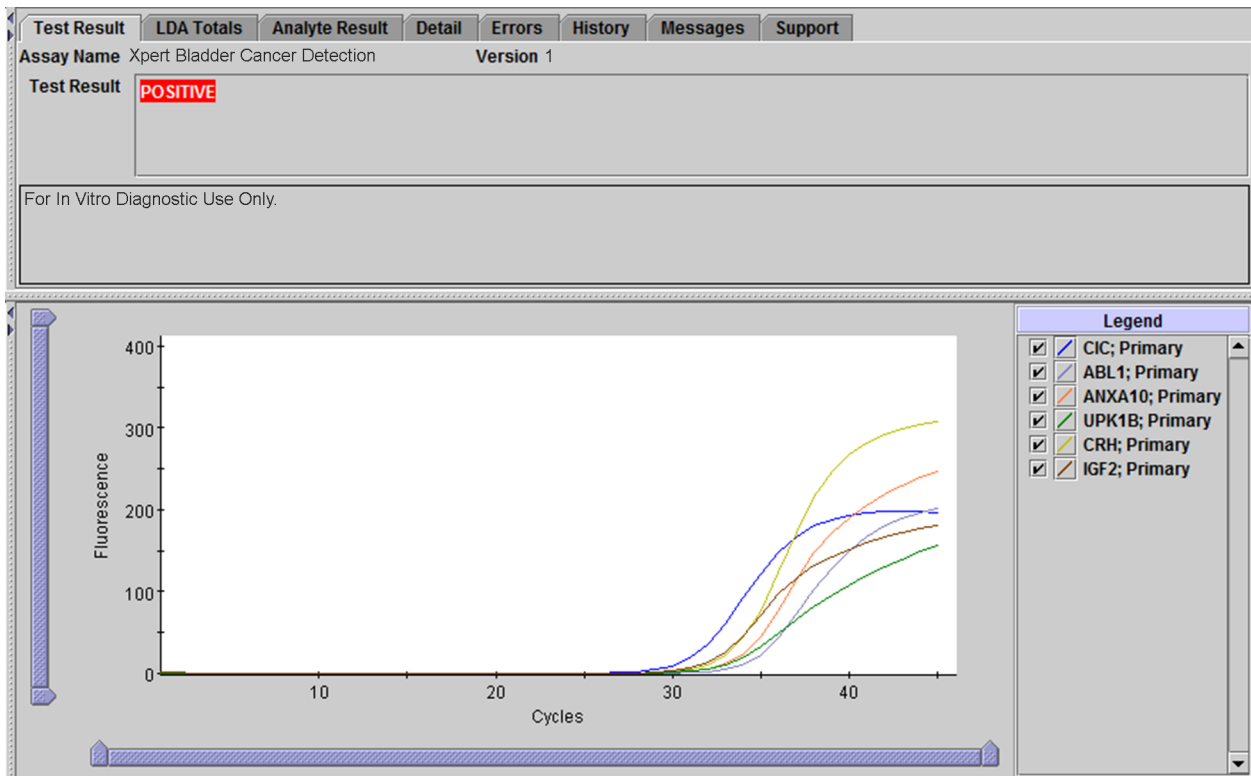
15 Tumačenje rezultata

Sustav instrumenta GeneXpert tumači rezultate na temelju izmjerenih fluorescentnih signala i ugrađenih algoritama za izračun te se ti rezultati prikazuju u prozoru **Prikaz rezultata (View Results)** na karticama Rezultati testa (Test Results), Ukupni LDA (LDA Totals) i Rezultat analita (Analyte Result). Rezultat testa, ukupni LDA i rezultati analita prikazani su i u izvješću o testu (Test Report).

Tablica 1. Reprezentativni rezultati i tumačenje testa Xpert Bladder Cancer Detection

Rezultat	Tumačenje
----------	-----------

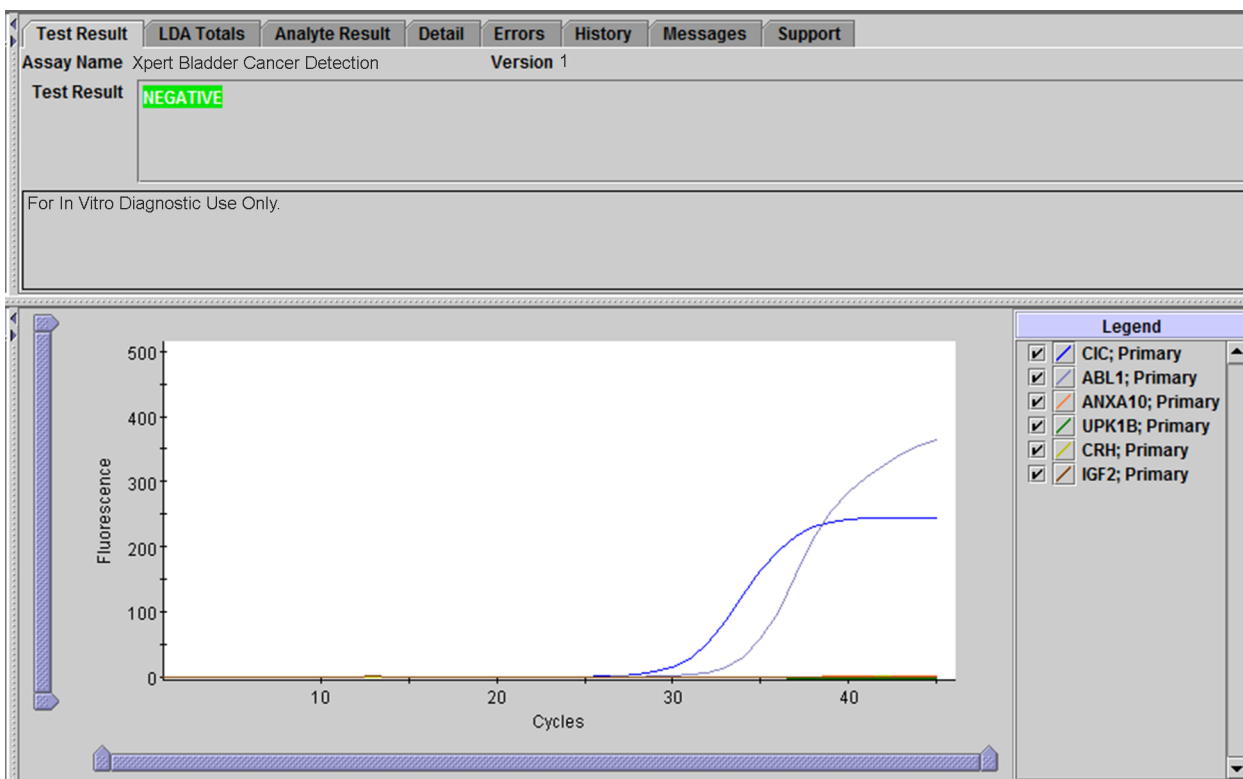
Rezultat	Tumačenje
POZITIVAN (POSITIVE) Pogledajte Slika 3 i Slika 4.	<ul style="list-style-type: none"> • Ukupni LDA (rezultat algoritma koji se koristi Ct vrijednostima za ABL1, ANXA10, UPK1B, CRH i IGF2) jednak je graničnoj vrijednosti ili je iznad nje. • Ukupni LDA mora biti unutar valjanog raspona od - 20 do 20. • ABL1: Ct za ABL1 unutar je valjanog raspona. • CIC: Nije primjenjivo. Rezultati za CIC zanemaruju se jer ciljevi testa u pozitivnim uzorcima mogu ometati tu kontrolu. • PCC – ZADOVOLJAVA (PASS); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju.
NEGATIVAN (NEGATIVE) Pogledajte Slika 5 i Slika 6.	<ul style="list-style-type: none"> • Ukupni je LDA ispod granične vrijednosti. • ABL1: Ct za ABL1 unutar je valjanog raspona. • CIC: Ct za CIC unutar je valjanog raspona. • PCC – ZADOVOLJAVA (PASS); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju.
NEVAŽEĆI (INVALID) Pogledajte Slika 7 i Slika 8.	Ne može se utvrditi prisutnost niti odsutnost ciljnih mRNK. <ul style="list-style-type: none"> • ABL1 i CIC: Ct za ABL1 i/ili Ct za CIC ne ispunjavaju kriterije za prihvaćanje ili jedna ili više krivulja rasta ne ispunjavaju kriterije za prihvaćanje. • PCC – ZADOVOLJAVA (PASS); svi rezultati provjere sonde zadovoljavaju. • Stanični sadržaj u uzorku je prenizak; PCR je bio spriječen ili uzorak nije bio ispravno prikupljen.
POGREŠKA (ERROR)	Ne može se utvrditi prisutnost niti odsutnost ciljnih mRNK. <ul style="list-style-type: none"> • PCC NEUSPJEŠAN (FAIL); svi ili jedan rezultat provjere sonde nije uspio. • Mogući razlozi za pogrešku uključuju one da je reakcijska epruveta bila pogrešno napunjena, uočen je problem s cjelovitošću sonde reagensa, premašeno je ograničenje tlaka ili je otkrivena pogreška u položaju ventila.
NEMA REZULTATA (NO RESULT)	Ne može se utvrditi prisutnost niti odsutnost ciljnih mRNK. <ul style="list-style-type: none"> • Poruka NEMA REZULTATA (NO RESULT) ukazuje na to da je prikupljeno nedovoljno podataka. Na primjer, korisnik je zaustavio test koji je bio u tijeku. • PCC – NP (nije primjenjivo) (NA (not applicable))



Slika 3. POZITIVAN REZULTAT

Category Name	Min Valid	Cutoff	Max Valid	LDA Total
LDA	-20.0000	0.4550	20.0000	1.1976

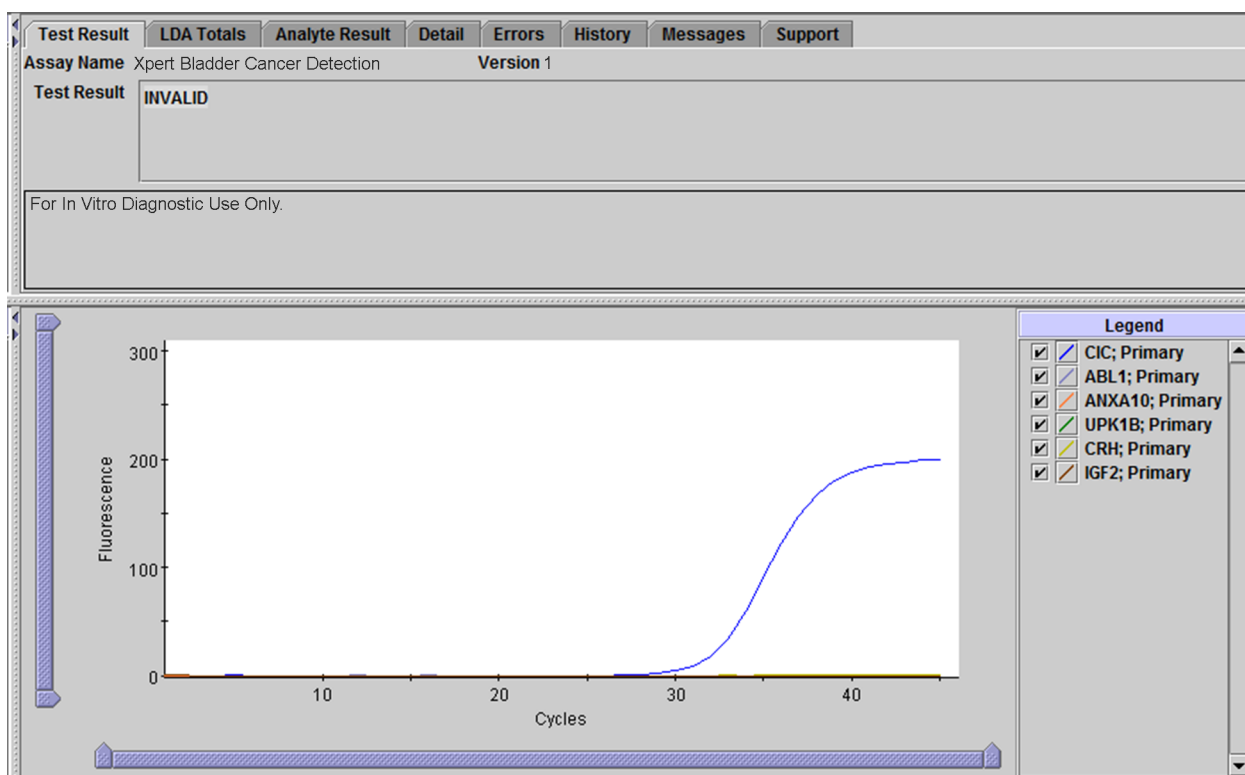
Slika 4. Ukupni LDA – POZITIVAN REZULTAT



Slika 5. NEGATIVAN REZULTAT

Category Name	Min Valid	Cutoff	Max Valid	LDA Total
LDA	-20.0000	0.4550	20.0000	0.0360

Slika 6. Ukupni LDA – NEGATIVAN REZULTAT



Slika 7. NEVAŽEĆI (INVALID)

Category Name	Min Valid	Cutoff	Max Valid	LDA Total
LDA	-20.0000	0.4550	20.0000	

Slika 8. Ukupni LDA – NEVAŽEĆI

16 Ponovno testiranje

16.1 Postupak ponovnog testiranja

Ako je rezultat testa **NEMA REZULTATA (NO RESULT)**, **NEVAŽEĆI (INVALID)** ili **POGREŠKA (ERROR)**, upotrijebite novi uložak za ponovno testiranje (nemojte ponovno upotrebljavati uložak).

1. Izvadite novi uložak iz kompleta.
2. Pogledajte Odjeljak 12.1. Priprema uloška i Odjeljak 12.2. Pokretanje testa.

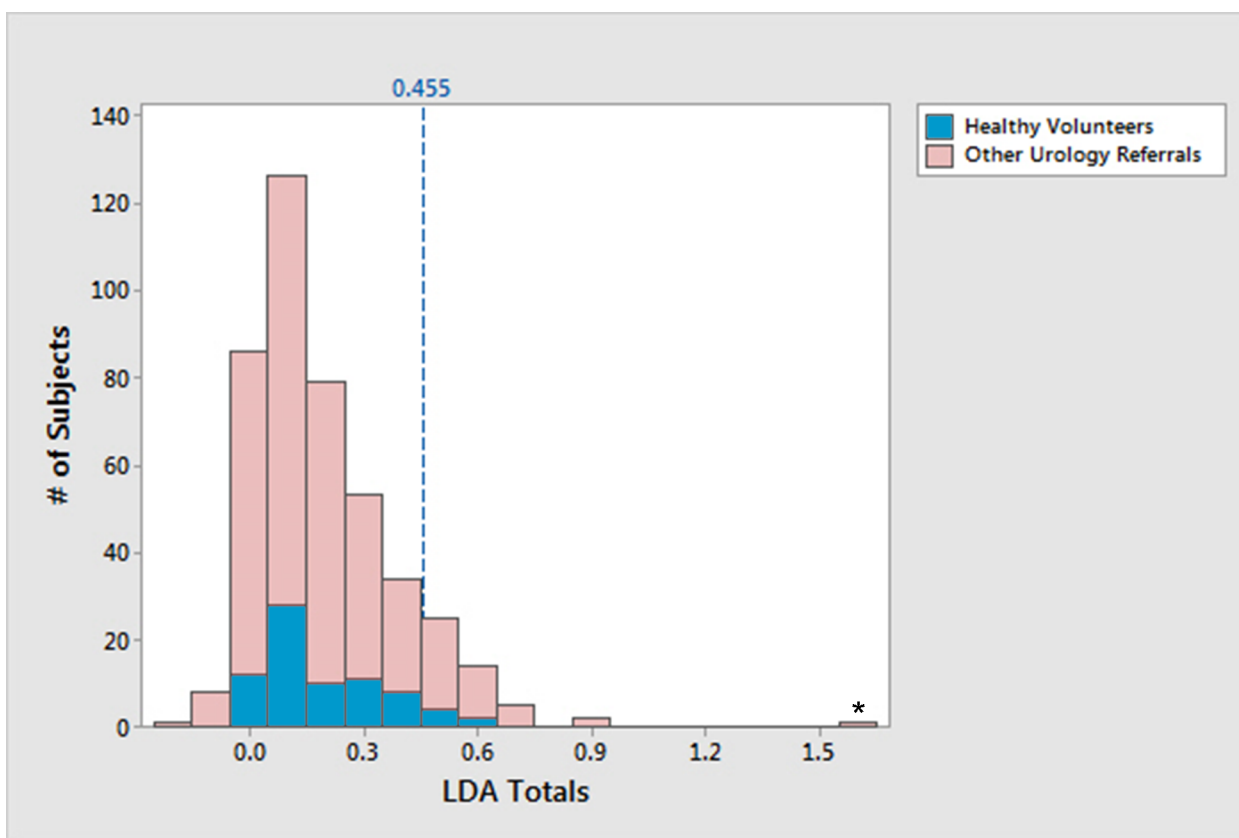
17 Ograničenja

- Izmjene ovih procedura mogu izmijeniti učinak testa. Rezultate testa Xpert Bladder Cancer Detection treba tumačiti zajedno s drugim laboratorijskim i kliničkim podacima dostupnima liječniku.
- Učinkovitost testa Xpert Bladder Cancer Detection potvrđena je pomoću procedura isporučenih samo u ovoj uputi korištenjem uzoraka urina prikupljenih od ispitanika u dobi od 19 do 95 godina.
- Test Xpert Bladder Cancer Detection otkriva mRNK za ABL1, CRH, IGF2, UPK1B i ANXA10 u uzorcima spontano izmokrenog urina. Bolesti i lijekovi koji uzrokuju povišene razine tih mRNK u urinu mogu dovesti do pozitivnog rezultata testa.
- Pogrešni rezultati testa mogu se javiti zbog neodgovarajućeg prikupljanja uzorka, rukovanja uzorkom i njegova skladištenja ili miješanja uzoraka. Da bi se izbjegli pogrešni rezultati, potrebno je pažljivo se pridržavati uputa iz ovog pakiranja.
- Interferencija testa može se uočiti u prisutnosti albumina, bilirubina, hemoglobina, pune krvi, gljivice *Candida albicans*, bakterije *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, bacila Calmette-Guerin (BCG), nitrofurantoina i fenazopiridina-HCl. Maksimalne tolerirane razine tih tvari, kako navodi Tablica 7, su 1,92 g/dl za albumin, 11,25 mg/dl za bilirubin, 0,153 g/dl za hemoglobin, 1 % za punu krv, 6e6 cfu/ml za gljivicu *Candida albicans*, 6e5 cfu/ml za bakteriju *Escherichia coli*, 6e7 cfu/ml za bakteriju *Pseudomonas aeruginosa*, 1e6 cfu/ml za BCG, 60 mg/dl za nitrofurantoin i 25,32 mg/dl za fenazopiridin-HCl.
- Mutacije ili polimorfizmi u regijama vezivanja početnice ili sonde mogu uzrokovati pogrešne, ali uvjerljive rezultate.

18 Očekivane vrijednosti

18.1 Vrijednosti među zdravim dobrovoljcima i ispitanicima s uputnicom za urološki pregled

Test Xpert Bladder Cancer Detection proveden je s uzorcima urina od zdravih dobrovoljaca i ispitanika s uputnicom za urološki pregled bez simptoma ili anamneze raka mjehura u sklopu ispitivanja specifičnosti testa (pogledajte i Specifičnost u sklopu odjeljka Klinička učinkovitost u nastavku). Raspodjela ukupnih vrijednosti LDA prikazana je u Slika 9. Granična vrijednost testa označena je plavom isprekidanom crtom.

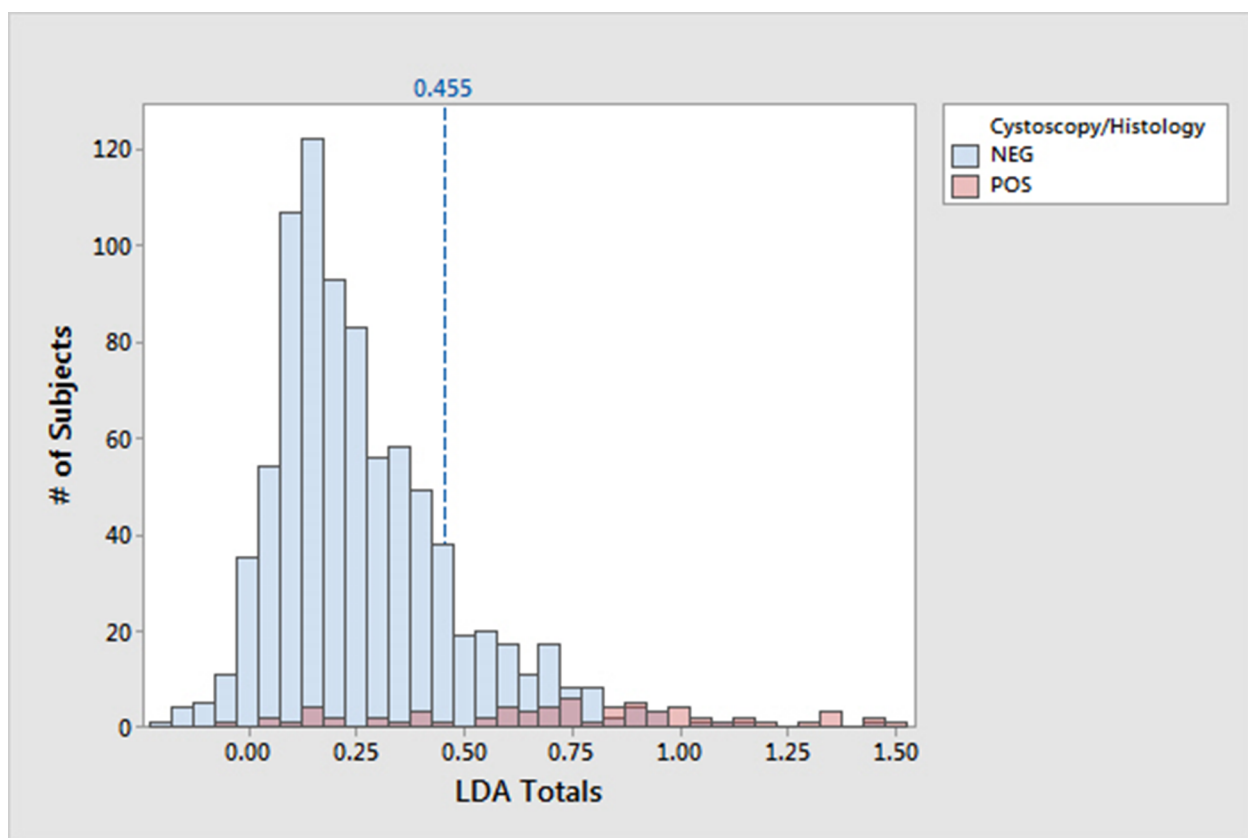


Slika 9. Histogram ukupnih vrijednosti LDA za otkrivanje raka mjehura među zdravim dobrovoljcima i ostalim ispitanicima s urološkim uputnicama

*Jedan ispitanik s dijagnozom raka mjehura predstavljen je kao maksimalni ukupni LDA (netipična vrijednost posve desno)

18.2 Vrijednosti među bolesnicima sa simptomima raka mjehura

Raspodjela ukupnih rezultata za LDA među uzorcima prikupljenima u prospektivnom ispitivanju od ispitanika sa simptomima raka mjehura prikazana je u Slika 10. (Pogledajte i Odjeljak 19.1. Učinkovitost u odnosu na standardno liječenje). Raspodjela je prikazana za ispitanike koji su imali (POZ) i nisu imali (NEG) rak mjehura na temelju cistoskopije i histoloških rezultata. Granična vrijednost testa označena je plavom isprekidanom crtom.



Slika 10. Histogram ukupnih vrijednosti LDA testa Xpert Bladder Cancer Detection među ispitanicima sa simptomima raka mjehura

19 Karakteristike učinkovitosti

19.1 Učinkovitost u odnosu na standardno liječenje

Karakteristike učinkovitosti testa Xpert Bladder Cancer Detection procijenjene su na lokacijama u SAD-u, Kanadi i EU. Ispitanici su uključivali pojedince sa simptomima raka mjehura. U svrhe ispitivanja, simptomatski su bolesnici definirani kao oni s makroskopskom (teškom) ili asimptomatskom mikrohematurijom koju su prijavili bolesnici unutar 12 tjedana od uključivanja u ispitivanje. Kod prihvatljivih ispitanika prikupljeni su uzorci spontano izmokrenog urina radi testiranja testom Xpert Bladder Cancer Detection. Rezultati testa Xpert Bladder Cancer Detection uspoređeni su s cistoskopijom, uz histološku potvrdu pozitivnih i sumnjivih cistoskopija. Za bolesnike s pozitivnim ili sumnjivim cistoskopijama, ali s negativnim histološkim nalazima smatralo se da su negativni na rak mjehura. Ispitanici s pozitivnim i/ili sumnjivim cistoskopskim rezultatima kod kojih nije postojala histologija isključeni su iz analiza. U to je ispitivanje prvotno uključeno ukupno 1124 ispitanika, od kojih je 895 bilo prihvatljivo za uključivanje i imalo je važeće rezultate testa Xpert Bladder Cancer Detection.

Demografski podaci za 895 ispitanika sažeti su u Tablica 2.

Tablica 2. Sažetak demografskih podataka – ispitivanje otkrivanja raka mjehura

Kategorija		N (%)
Spol	Muški	511 (57,1 %)
	Ženski	384 (42,9 %)
Rasa	Bijelci	756 (84,5 %)

Kategorija	N (%)		
	Latinoamerikanci	37 (4,1 %)	
	Crnci ili Afroamerikanci	81 (9,0 %)	
	Azijati	9 (1,0 %)	
	Ostalo	6 (0,7 %)	
	Nepoznato	6 (0,7 %)	
Povijest pušenja	Aktivni pušač	145 (16,2 %)	
	Bivši pušač	316 (35,3 %)	
	Nikad nisu pušili	434 (48,5 %)	
Anamneza hematurije	Teška hematurija	487 (54,4 %)	
	Asimptomatska mikrohematurija	408 (45,6 %)	
Dob (god.)			Prosječni ± SD (raspon)
	Ukupno	895	62,3 ± 13,6 (19 – 95)
	Muški	511 (57,1 %)	64,8 ± 13,0 (20 – 95)
	Ženski	384 (42,9 %)	59,0 ± 13,8 (19 – 88)

Ukupno, test Xpert Bladder Cancer Detection pokazao je 75,8 %-tnu osjetljivost i 84,6 %-tnu specifičnost u odnosu na cistoskopiju/histologiju (Tablica 3). Osjetljivost među tumorima visokog stupnja iznosila je 88,4 % [(38/43) 95 %-tni CI: 75,5 – 94,9]. Osjetljivost među tumorima niskog stupnja iznosila je 52,2 % [(12/23) 95 %-tni CI: 33,0 – 70,8].

Tablica 3. Test Xpert Bladder Cancer Detection u odnosu na cistoskopiju/histologiju

	Cistoskopija/histologija			
		Poz.	Neg.	Ukupan
Xpert Bladder	Poz.	50	128	178
	Neg.	16	701	717
	Ukupan	66	829	895
	Osjetljivost	75,8 % (95 %-tni CI: 64,2 – 84,5)		
Specifičnost	84,6 % (95 %-tni CI: 81,9 – 86,9)			
PPV	28,1 % (95 %-tni CI: 22,0 – 35,1)			
NPV	97,8 % (95 %-tni CI: 96,4 – 98,6)			
Preciznost	83,9 % (95 %-tni CI: 81,4 – 86,2)			
Prevalencija	7,4 % (95 %-tni CI: 5,8 – 9,3)			

Testovi Xpert Bladder Cancer Detection za 95,4 % (868/910) uzoraka u ispitivanju bili su uspješni pri prvom pokušaju s ukupnim neodređenim postotkom od 4,6 %. Neodređeni slučajevi uključivali su 19 **NEVAŽEĆIH (INVALID)** rezultata, 19 rezultata **POGREŠKA (ERROR)** i 4 ishoda **NEMA REZULTATA (NO RESULT)**. Ponovno je testirano 37 od 42 neodređena slučajeve, od čega je 27 dalo valjane rezultate nakon ponovljenog testiranja. Ukupan postotak uspjeha testa iznosio je 98,4 % (895/910).

19.2 Specifičnost

Uz kliničku specifičnost od 84,6 % utvrđenu u ispitivanju otkrivanja raka mjehura, provedeno je multicentrično, prospektivno ispitivanje da bi se utvrdila specifičnost testa Xpert Bladder Cancer Detection u zdravih dobrovoljaca i uroloških bolesnika bez prijašnje anamneze ili kliničkog dokaza raka mjehura. U to je ispitivanje prvotno uključeno ukupno 537 ispitanika, od kojih je 508 bilo prihvatljivo za uključivanje i imalo je važeće rezultate testa Xpert Bladder Cancer Detection. Populacija bolesnika sažeta je u Tablica 4.

Tablica 4. Sažetak demografskih podataka – ispitivanje specifičnosti testa Xpert Bladder Cancer Detection

Kategorija		N (%)	
Spol	Muški	341 (67,1 %)	
	Ženski	167 (32,9 %)	
Povijest pušenja	Aktivni pušač	52 (10,2 %)	
	Bivši pušač	196 (38,6 %)	
	Nikad nisu pušili	260 (51,2 %)	
Anamneza raka	Anamneza GU raka ^a	73 (14,4 %)	
	Anamneza raka koji nije genitourinarni	32 (6,3 %)	
	Bez anamneze raka	403 (79,3 %)	
Dob (god.)			Prosječni ± SD (raspon)
	Ukupno	508	62,1 ± 15,1 (19 – 91)
	Muški	341 (67,1 %)	64,5 ± 14,9 (20 – 91)
	Ženski	167 (32,9 %)	57,2 ± 14,3 (19 – 89)

^a GU=genitourinarni

Ukupna specifičnost testa Xpert Bladder Cancer Detection u zdravih dobrovoljaca i ispitanika koja predstavlja urološku procjenu bez prijašnje anamneze ili kliničkog dokaza raka mjehura iznosila je 89,8 % (456/508). Uzorci od 91,9 % (68/74) zdravih dobrovoljaca bili su negativni na testu Xpert Bladder Cancer Detection. Sažetak ukupne specifičnosti i specifičnosti po grupama prikazan je u Tablica 5.

Tablica 5. Xpert Bladder Cancer Detection u odnosu na klinički status

Skupina	N	TP	FP	TN	FN	Specifičnost (%) (95 %-tni CI)
Zdravi dobrovoljci	74	NP (NA)	6	68	NP (NA)	91,9 % (83,4 – 96,2)
Ostalo	434	NP (NA)	46	388	NP (NA)	89,4 % (86,2 – 92,0)
Kombinirano	508	NP (NA)	52	456	NP (NA)	89,8 % (86,8 – 92,1)

TP = stvarno pozitivan, FP = lažno pozitivan, TN = stvarno negativan, FN = lažno negativan. Ostali = ispitanici upućeni na urološki pregled bez prethodne anamneze raka mjehura ili kliničkog dokaza raka mjehura.

20 Analitička učinkovitost

20.1 Minimalna ulazna količina za test

Koncentracija stanica i mRNK za ABL1, koje su usko povezane, značajno se razlikuju među uzorcima urina. RT-PCR za ABL1 daje pouzdane rezultate do ciklusa 36,0. ABL1 služi kao kontrola prikladnosti uzorka (SAC), a maksimalni dozvoljeni Ct za valjani rezultat testa postavljen je na 36,0, čime se definira minimalna ulazna količina za test. Upotrebom te granične vrijednosti za prikladnost uzorka s 895 uzoraka spontano izmokrenog urina neodređeni postotak iznosio je 4,6 %, osjetljivost je iznosila 75,8 %, a specifičnost je iznosila 84,6 % (pogledajte Odjeljak 19).

Učinkovitost testa testirana je u blizini granične vrijednosti za prikladnost uzorka, a minimalna koncentracija stanica potrebna za ispunjavanje zahtjeva prikladnosti uzorka procijenjena je pomoću dviju staničnih linija (SW780, ATCC® CRL-2169 i BE(2)-c, ATCC® CRL-2268). Prvo su pripremljeni slijepi uzorci (n = 30) dodavanjem pojedinačnih uzoraka urina jednakim volumenima reagensa za transport urina Xpert i filtriranjem radi uklanjanja endogenih stanica. Za svaki uzorak urina testirana su dva ponavljanja sa svakom od dviju serija reagensa. Svi rezultati testa bili su **NEVAŽEĆI (INVALID)** jer ABL1 nije otkriven ili je Ct bio veći od 36,0. Preostali volumeni slijepih uzoraka zatim su skupljeni i upotrijebljeni kao sredstvo za razrjeđivanje za razrjeđivanja stanične linije.

Minimalna koncentracija stanica potrebna za postizanje 19 od 20 ponavljanja uz Ct za ABL1 jednak ili manji od 36,0 procijenjena je pomoću logističke regresije i testiranjem 20 ponavljanja u najmanje pet koncentracija tijekom tri dana testiranja. Ispitivanje je provedeno s dvije različite serije testa Xpert Bladder Cancer Detection, a rezultati su sažeti u Tablica 6.

Tablica 6. Minimalna ulazna količina za test Xpert Bladder Cancer Detection

Stanična linija	Procjene minimalne ulazne količine za test (u stanicama/ml nekonzerviranog uzorka) (Logit) (donji i gornji 95 %-tni intervali pouzdanosti)	
	Seriya 1	Seriya 2
SW780	13,4 (11,4 – 18,7)	12,4 (10,6 – 16,9)
BE(2)-c	42,6 (34,0 – 61,9)	22,5 (19,1 – 30,3)

20.2 Analitička specifičnost

Početnice i sonde u testu Xpert Bladder Cancer Detection osmišljene su za amplifikaciju mRNK i za izbjegavanje amplifikacije ljudskog genomske DNK. Da bi se utvrdilo provodi li test Xpert Bladder Cancer Detection amplifikaciju te otkriva li ljudski genomske DNK, ljudski genomske DNK (Promega G304A) uveden je izravno u RT-PCR test pri 40 ng/ml, 400 ng/ml te 4 µg/ml. Testirano je osam ponavljanja po koncentraciji ljudskog genomske DNK i osam kontrola bez dodanog DNK. Ct rezultati za sve ciljeve (ABL1, ANXA10, UPK1B, CRH i IGF2) iznosili su nula (ciljevi nisu otkriveni) u svim ponavljanjima. Ti rezultati pokazuju da testom Xpert Bladder Cancer Detection nije otkrivena križna reaktivnost s ljudskim genomske DNK. Ljudski genomske DNK nije ometao ni reakciju CIC pri testiranim koncentracijama.

20.3 Ometajuće tvari

U nekliničkom ispitivanju testom Xpert Bladder Cancer Detection procijenjeno je 26 potencijalno ometajućih tvari, uključujući tri mikroorganizma koja mogu biti prisutna u uzorcima spontano izmokrenog urina.

Da bi se odredilo je li prisutnost potencijalno ometajućih tvari uzrokovala interferenciju testa, testirano je osam ponavljanja negativnih uzoraka i osam ponavljanja pozitivnih uzoraka po tvari. Otopine potencijalno ometajućih tvari pripremljene su i testirane u koncentracijama na ili iznad onih navedenih u Tablica 7, koja navodi maksimalnu toleriranu koncentraciju za svaku tvar. Svi su pojedinačni uzorci konzervirani dodavanjem jednakom volumenu reagensa za transport urina Xpert, a zatim su kombinirani kako bi se izradili negativni i pozitivni skupni uzorci. Tvari i organizmi zatim su razrijeđeni u negativne i pozitivne skupne uzorke radi testiranja.

Učinak svake potencijalno ometajuće tvari na pozitivna i negativna ponavljanja procijenjen je usporedbom ukupnog LDA stvorenog u prisutnosti tvari s ukupnim LDA-om iz kontrola u kojima nema te tvari.

Od 26 potencijalno ometajućih tvari, tvari ili organizmi koji su uzrokovali **NEVAŽEĆE (INVALID)** rezultate testa bili su *Pseudomonas aeruginosa* pri koncentraciji od 6e8 cfu/ml i *Candida albicans* pri koncentraciji od 6e7 cfu/ml urina. Tri tvari uzrokovale su rezultate testa **POGREŠKA (ERROR)**: nitrofurantoin (pri 75 mg/dl), fenazopiridin-HCl (pri 33,75 mg/

dl) i hemoglobin (pri 0,77 g/dl), iako hemoglobin nije pokazao pogreške pri višim koncentracijama (do 2 g/dl). Šest tvari uzrokovale su statistički značajne inhibicijske učinke na ukupni rezultat LDA koji su bili udaljeni više od dva standardna odstupanja od kontrolne prosječne vrijednosti: albumin (pri 2,4 g/dl), hemoglobin (pri 0,61 g/dl), *Escherichia coli* (pri 6e6 cfu/ml), bilirubin (pri 15 mg/dl), bacil Calmette-Guerin (BCG) (pri 5,5e6 cfu/ml) i puna krv (pri 1,5 %). Za te su tvari izrađene titracije i određene su maksimalne tolerirane koncentracije te su navedene u Tablica 7.

Tablica 7. Testirane tvari i maksimalne tolerirane koncentracije

Analit	Testna koncentracija ^a	
	(SI jedinice)	(Konv. jedinice)
Mogući sastojci urina		
Albumin	30 g/l	1,92 g/dl
Askorbinska kiselina (vitamin C)	342 µmol/l	6 mg/dl
Bilirubin (nekonjugirani)	192,4 µmol/l	11,25 mg/dl
Kofein	308 µmol/l	598 µg/l
Etanol	21,7 mmol/l	100 mg/dl
Glukoza	6,7 mmol/l	120 mg/dl
Hemoglobin	12 g/l	0,153 g/dl
Leukociti	n/p	1e5/ml
Mokraćna kiselina	0,5 mmol/l	9 mg/dl
Natrijev klorid	128,3 mmol/l	750 mg/dl
Nikotin	6,2 umol/L	100,6 µg/dl
Puna krv	n/p	1 % v/v
Mogući mikrobnji kontaminanti		
<i>Candida albicans</i>	n/p	6e6 cfu/ml
<i>Escherichia coli</i>	n/p	6e5 cfu/ml
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	n/p	6e7 cfu/ml
Terapeutska sredstva		
Acetaminofen	199 µmol/l	30 µg/ml
Bacil Calmette-Guerin (BCG)	n/p	1e6 cfu/ml
Doksiciklin	67,5 µmol/l	3 mg/dl
Mitomycin C	448,7 µmol/l	15 mg/dl
Acetilsalicilna kiselina	3,62 mmol/l	65,2 mg/dl
Tiotepa	1,7 mmol/l	32,6 mg/dl
Ampicilin	152 umol/l	1,72 mg/dl
Doksorubicin-HCl	1,1 mmol/l	64,3 mg/dl
Nitrofurantoin	2,5 mmol/l	60 mg/dl
Fenazopiridin-HCl	1,0 mmol/l	25,32 mg/dl
Trimetoprim	2,1 mmol/l	60 mg/dl

^a Koncentracije za nekonzerviran (čisti) urin

20.4 Prenosivost kontaminacije

Ispitivanje je provedeno da bi se dokazalo da jednokratni, autonomni ulošci GeneXpert smanjuju prenosivost kontaminacije s vrlo visoko pozitivnih uzoraka u sljedeću analizu negativnih uzoraka u istom modulu GeneXpert. Ispitivanje se sastojalo od negativnog uzorka obrađenog u istom modulu GeneXpert odmah nakon visoko pozitivnog uzorka raka mjehura. Visoko pozitivan uzorak sastojao se od staničnih linija SW780 (ATCC® CRL-2169) pri 1,5e5 stanica/ml i BE(2)-c (ATCC® CRL-2268) pri 2,5e4 stanica/ml, u 50 % reagensa za transport urina Xpert i 50 % sintetske pozadine urina. Shema testiranja ponovljena je 43 puta pomoću jednog modula GeneXpert za ukupno 21 visoko pozitivan i 22 negativna uzorka. Svih 21 pozitivnih uzoraka ispravno su prijavljeni kao **POZITIVNI (POSITIVE)**. Dvadeset i jedan negativan uzorak ispravno je prijavljen kao **NEGATIVAN (NEGATIVE)**, a jedan negativan uzorak prijavljen je kao **NEVAŽEĆI (INVALID)** jer je Ct vrijednost za CIC bila izvan valjanog raspona.

20.5 Reproducibilnost testa

Reproducibilnost testa Xpert Bladder Cancer Detection procijenjena je pomoću panela od pet uzoraka pripremljenih u pozadinskoj matrici od 50 % reagensa za transport urina Xpert i 50 % urina te obuhvaćajući raspon LDA koji se mora prijaviti. Dva korisnika na svakoj od tri lokacije ispitivanja testirala su jedan panel od pet uzoraka tijekom devet dana testiranja (pet uzoraka x devet dana x dva korisnika x dva ponavljanja x tri lokacije). Na svakoj od tri lokacije ispitivanja upotrijebljene su tri serije uložaka Xpert Bladder Cancer Detection. Test Xpert Bladder Cancer Detection proveden je u skladu s postupkom za test Xpert Bladder Cancer Detection.

Reproducibilnost testa Xpert Bladder Cancer Detection procijenjena je prema ukupnim vrijednostima LDA za svaki uzorak u odnosu na očekivane vrijednosti. Prosječno, standardno odstupanje (SD) i koeficijent varijacije (CV) među lokacijama, među serijama, među danima, među korisnicima i među testovima za svakog člana panela predstavljeni su u Tablica 8.

Tablica 8. Sažetak podataka o reproducibilnosti

Očekivani ukupni LDA	Stvarni (95 %-tni CI)	N	Lokacija/ Inst.		Serija		Dan		Korisnik/ pokretanje testa		Unutar pokretanja testa		Ukupan	
			SD	(%) ^a	SD	(%) ^a	SD	(%) ^a	SD	(%) ^a	SD	(%) ^a	SD	CV
0,02	0,02 (-0,02; 0,06)	108	0,00	0,00	0,02	79,4	0,00	0,0	0,00	0,0	0,01	20,6	0,02	0,89
0,31	0,33 (0,14; 0,52)	108	0,00	0,00	0,06	38,8	0,03	11,0	0,01	1,0	0,07	49,1	0,10	0,30
0,55	0,58 (0,43; 0,73)	108	0,00	0,00	0,06	63,5	0,01	2,4	0,00	0,0	0,04	34,1	0,07	0,13
0,54	0,63 (0,43; 0,83)	108	0,00	0,00	0,07	47,7	0,00	0,0	0,04	15,5	0,06	36,8	0,10	0,16
1,24	1,25 (1,08; 1,42)	108	0,00	0,00	0,08	76,4	0,01	1,3	0,00	0,0	0,04	22,3	0,09	0,07

a. (%) je doprinos komponente varijance cjelokupnom CV-u.

21 Reference

1. Burger M et al, Epidemiology and Risk Factors of Urothelial Bladder Cancer. Eur Urol 63 (2013) 234-241.
2. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer Statistics, 2015. CA: Cancer J Clin, 2015, 65(1): 5-29.
3. Hollenbeck BK, Dunn RL, Ye Z, Hollingsworth JM, Skolarus TA, Kim SP, Montie JE, Lee CT, Wood DP Jr, Miller DC. Delays in diagnosis and bladder cancer mortality. Cancer 2010, 116(22):5235-42.

22 Lokacije glavnih sjedišta tvrtke Cepheid

Glavno sjedište

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Telefon: + 1 408 541 4191
Telefaks: + 1 408 541 4192
www.cepheid.com

Europsko sjedište

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Telefon: + 33 563 825 300
Telefaks: + 33 563 825 301
www.cepheidinternational.com

23 Tehnička pomoć

Prije nego se obratite Tehničkoj podršci tvrtke Cepheid, prikupite sljedeće podatke:

- Naziv proizvoda
- Broj serije
- Serijski broj instrumenta
- Poruke o greškama (ako postoje)
- Verzija softvera i, ako je primjenjivo, broj servisne oznake računala

Ozbiljne incidente povezane s testom prijavite Cepheidu i nadležnom tijelu države članice u kojoj se ozbiljan incident dogodio.

Informacije za kontakt

Sjedinjene Države

Telefon: + 1 888 838 3222

E-pošta: techsupport@cepheid.com




Francuska










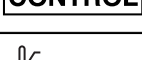

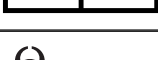

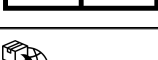

Telefon: + 33 563 825 319

E-pošta: support@cepheideurope.com

Podaci o kontaktu za sve urede tvrtke Cepheid za tehničku podršku dostupni su na našoj internetskoj stranici: <https://www.cepheid.com/en/CustomerSupport>.

24 Tablica simbola

Simbol	Značenje
	Kataloški broj
	<i>In vitro</i> dijagnostički medicinski proizvod
	Oznaka CE – sukladnost s europskim propisima

Simbol	Značenje
	Ne upotrebljavati višekratno
	Oprez
	Rok valjanosti
	Kod serije
	Proučite upute za upotrebu
	Upozorenje
	Proizvođač
	Država proizvodnje
	Sadrži dovoljno za <i>n</i> testova
	Kontrola
	Ograničenje temperature
	Ovlašteni predstavnik u Europskoj zajednici
	Biološki rizici
	Ovlašteni predstavnik u Švicarskoj
	Uvoznik



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Phone: + 1 408 541 4191

Fax: + 1 408 541 4192



Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Phone: + 33 563 825 300

Fax: + 33 563 825 301



Cepheid Switzerland GmbH
Zürcherstrasse 66
Postfach 124, Thalwil
CH-8800
Switzerland



Cepheid Switzerland GmbH
Zürcherstrasse 66
Postfach 124, Thalwil
CH-8800
Switzerland



25 Povijest revizija

Odjeljak	Opis promjene
Tablica simbola	Dodan predstavnik za Švicarsku i simboli uvoznika te definicije u tablici simbola. Dodan predstavnik za Švicarsku i informacije o uvozniku s adresom u Švicarskoj.
Povijest revizija	Ažurirana tablica s povijesti revizija.