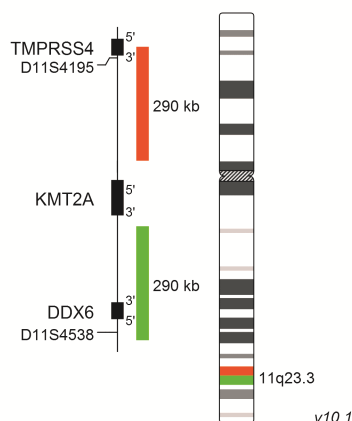




Ytterligare information och andra språk finns på www.metasystems-probes.com
e-post: info@metasystems-probes.com

Produkt	Sondfärg	Referensnummer	UDI-DI	Förpackningsstorlek
XL MLL plus	orange/grön	D-5060-100-OG	04251315812147	100 µl



Avsett ändamål

XL MLL plus break-apart sonden är ett kvalitativt, icke-automatiserat test för detektion av *KMT2A*-omarrangemang vid 11q23.3 genom fluorescens in situ-hybridisering (FISH). Produkten är avsedd som ett diagnostiskt hjälpmedel och underlättar sjukdomsövervakningen. Testpopulationen består av patienter med bekräftad eller misstänkt akut lymfoblastisk leukemi (ALL) och akut myeloisk leukemi (AML). Hybridiseringen ska utföras på metanol/ättiksyra-fixerade celler från benmärg eller perifert blod.

Produktbeskrivning

XL MLL plus break-apart sonden består av en orangemärkt sond som hybridiserar proximalt till *KMT2A*-genregionen vid 11q23.3 och en grönmärkt sond som hybridiserar distalt till *KMT2A*-genregionen vid 11q23.3.

Känd korsreaktivitet

Inga kända korshybridiseringar.

Tillhandahållet material

100 µl (10 tester) av XL MLL plus, sonden är upplöst i hybridiseringslösning (> 50 % v/v formamid, < 30 % w/v dextransulfat och < 2x SSC (saltlösning-natriumcitrat)) och klar för användning.

Begränsningar

Analys, datatolkning och rapportering av diagnostiska resultat som erhållits med FISH ska utföras i enlighet med professionella normer och relevanta riktlinjer av kvalificerad och erfaren personal. Produkten är inte avsedd att användas som en fristående diagnostisk metod, för screening av sjukdomar eller som behandlingsvägledande diagnostik. En diagnostisk undersökning som erhålls med denna produkt görs därför alltid tillsammans med andra diagnostiska metoder. Avvikelser från tillverkarens protokoll kan påverka testets robusthet och prestanda och kan leda till missvisande resultat. Sondkartor skapas i enlighet med produktens avsedda ändamål. Genomgående färgade staplar betyder inte nödvändigtvis att sonden helt täcker den angivna genomiska regionen. Endast luckor som är större än 10 kb visas. Därför rekommenderas försiktighet vid tolkning av resultat som genererats genom off-label-användning. Ytterligare information finns tillgänglig på begäran.

Som tyskbaserad IVD-tillverkare och distributör följer MetaSystems Probes gällande europeiska och tyska bestämmelser, som förbjuder alla uttalanden om tolkning av patientrelaterade data, samt diagnostiska och terapeutiska rekommendationer.

Lagring och hantering

Sonderna ska förvaras i mörker vid -20 °C (±5 °C). Sondernas prestanda har visat sig vara opåverkade i upp till 20 frys- och upptinningscykler. Sonderna är ljuskänsliga och därför bör exponering för ljus begränsas till ett minimum under hanteringen.

Frakt

Produkter som tillverkats av MetaSystems Probes levereras vid rumstemperatur.

Nödvändig men inte levererad utrustning och material

- Vattenbad med exakt temperaturreglering
- Kokplatta, med solid platta och exakt temperaturreglering
- Mikropipetter med volymer från 1 µl till 1 ml, kalibrerade
- pH-mätare, kalibrerad
- Frys -20 °C (±5 °C)
- Fuktad kammare 37 °C (±1 °C)
- Fluorescensmikroskop med lämpliga filter (se nedan)
- Immersionsolja, rekommenderad av mikroskoptillverkaren (fluorescensgrad)
- Termometer
- DAPI/antifade
- Gummicement
- Objektglas för mikroskop
- Täckglas: 22 mm x 22 mm och 24 mm x 32 mm
- Handskar
- Coplin glasburkar
- Pincett
- 20x SSC
- Tween-20
- Destillerat vatten
- Mikrocentrifug
- Timer

Fluorokrom Specifikation

Sondfärg	Excitation max.	Emission max.
Grön	505 nm	530 nm
Orange	552 nm	576 nm

Rekommendation för fluorescensmikroskop

- Fluorescensbelysning: Lämpliga metallhalogenid- eller LED-fluorescensbelysningssystem eller konventionella 100 watts kvicksilverlampor.
- Objektiv lämpliga för epi-fluorescerande belysning.
- Fluorescensfilter: För observation/räkning, använd en lämplig multibandpassfilteruppsättning. För att ta bilder eller observera enskilda färgkanaler använd lämpliga singelbandpassfilter för respektive fluorokrom (t.ex. från MetaSystems).

Testprincip

Vid fluorescens in situ-hybridisering (FISH) används DNA-fragment i vilka fluoroforkopplade nukleotider är inkorporerade för att detektera komplementära DNA-sekvenser i fixerade celler under ett fluorescensmikroskop. Sondens DNA och patientens DNA denatureras, vilket innebär att de två DNA-strängarna i dubbelhelixen separeras. Under den efterföljande renatureringen hybridiserar DNA-sonderna med komplementära sekvenser av patientens DNA.

Förberedelse av prov

Allmänna kommentarer

Produkten är avsedd att användas på det sätt som anges i det avsedda ändamålet.

Metanol/ättiksyra-fixerade celler prepareras från benmärgsaspirat eller perifert blod. Mer information om standardförfaranden finns i laboratoriehandböcker och publikationer (t.ex. The AGT Cytogenetics Laboratory Manual, 4:e upplaga).

Stabilitet hos hybridiserade objektglas

- Hybridiserade FISH-objektglas kan analyseras i minst sex månader om de förvaras i mörker vid -20 °C (±5 °C).

Ytterligare rekommendationer för processen

- Användning av en kalibrerad termometer rekommenderas för mätning av temperaturer i lösningar, vattenbad och inkubatorer, eftersom dessa temperaturer är avgörande för optimal produktprestanda.
- Kontrollera noggrant temperaturen på förvärmade lösningar.
- Kontrollera noggrant pH-värdet för alla lösningar. Det måste ligga inom intervallet 7,0 - 7,5 vid rumstemperatur.
- Buffertkoncentrationer (stringens), pH och temperatur är viktiga eftersom låg stringens kan leda till ospecifik bindning av sonden och för hög stringens kan leda till minskad signalintensitet eller försvunna signaler.
- Före öppning: centrifugera kort för att samla upp sonden i botten av röret.

FISH-protokoll för MetaSystems DNA-sonder

Förberedelse av objektglaset

1. Applicera cellprovet på objektglaset. Låt lufttorka. Om objektglaset inte används inom de närmaste dagarna ska det förvaras vid -20 °C (±5 °C).
2. Applicera 10 µl av sonden.
3. Täck med ett täckglas 22 mm x 22 mm.
4. Täta med gummicement.

Denaturering

1. Denaturera provet och sonden samtidigt genom att värma objektglaset på en kokplatta vid 75 °C (±1 °C) i 2 minuter.

Hybridisering

1. Inkubera i en fuktad kammare vid 37 °C (±1 °C) över natten.

Tvättning efter hybridisering

Lösningar som behövs

- 0,4x SSC (pH 7,0 - 7,5) vid 72 °C (±1 °C)
- 2x SSC, 0,05 % Tween-20 (pH 7,0) vid rumstemperatur

Förfarande

1. Ta försiktigt bort täckglaset och alla spår av lim.
2. Tvätta objektglaset i 0,4x SSC (pH 7,0) vid 72 °C (±1 °C) i 2 minuter.
3. Låt objektglaset rinna av och tvätta i 2x SSC, 0,05 % Tween-20 (pH 7,0) vid rumstemperatur i 30 sekunder.
4. Skölj kort i destillerat vatten för att undvika kristallbildning och låt lufttorka.

Motfärgning

Lösningar som behövs:

- DAPI/antifade (t.ex. MetaSystems Probes DAPI/antifade, D-0902-500-DA)

Förfarande:

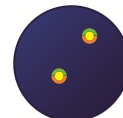
1. Applicera 10 µl DAPI/antifade och täck med ett täckglas 24 mm x 32 mm.
2. Låt DAPI/antifade penetrera i 10 minuter.
3. Fortsätt med mikroskopering och analys.
4. Förvara objektglaset vid -20 °C (±5 °C).

Förväntade resultat

Endast de mest frekventa signalkonstellationerna visas, andra relevanta signalmönster kan observeras.

Normal cell:

Två grön-orange kolokaliserings-/fusionssignaler (2GO).



Avvikande cell (typiska resultat):

En grön-orange kolokaliserings-/fusionssignal (1GO), en separat grön (1G) och orange (1O) signal, var och en till följd av ett kromosombrott i respektive locus.



Analytisk prestanda

Data om analytisk prestanda samlades in med hjälp av interfaskärnor från PHA-stimulerade lymfocytkulturer. Cellskörden utfördes enligt cytogenetiska standarder. Likvärdiga resultat mellan ostimulerade benmärgskulturer och PHA-stimulerade lymfocyter säkerställdes genom en jämförande studie.

Analytisk specificitet

Den analytiska specificiteten beräknas som procentandelen korrekta mål som detekteras av det totala antalet detekterade mål.

Den beräknade analytiska specificiteten är 100 % efter 20 utvärderade metafaser från 5 olika karyotypiskt normala män.

Analytisk sensitivitet

Den analytiska sensitiviteten beräknas som procentandelen interfaskärnor som har det förväntade normala signalmönstret av det totala antalet analyserade interfaskärnor. Signalmönstret av 400 kärnor från var och en av 10 karyotypiskt normala individer analyserades.

Graden av avvikelse från medelvärdet representeras av den relativa standardavvikelsen (% RSD).

Signalmönster	Sensitivitet	% RSD
2GO (normal)	99.1%	1.4%

Gränsvärde (Cut-Off-värde)

Gränsvärdet för ett kvalitativt test är det tröskelvärde över vilket resultatet anses vara positivt och under vilket resultatet anses vara negativt.

Gränsvärdet beräknades baserat på sondhybridiseringar på interfaskärnor av 10 karyotypiskt normala individer. Gränsvärdena är baserade på 400 analyserade kärnor vardera.

Signalmönster	Gränsvärde
1GO 1G 1O	4.2 %

Gränsvärdet är informativt och beror på flera laboratorierelaterade parametrar. För diagnostisk användning måste därför gränsvärden bestämmas individuellt av varje laboratorium.

Precision (reproducerbarhet/repeterbarhet)

Reproducerbarhet är graden av överensstämmelse mellan resultaten av analytiska sensitivitetstudier som utförts under olika villkor (dag, parti och prov). För varje villkor utfördes tre analyser med 100 kärnor vardera.

Reproducerbarheten anges som graden av avvikelse från medelvärdet genom den relativa standardavvikelsen (% RSD).

Villkor	Reproducerbarhet % RSD
Dag-till-dag samma parti och samma person under tre dagar	0.0 %
Parti-till-parti samma person och dag med tre partier	0.6 %
Prov-till-prov samma parti och dag med tre individer	1.2 %

Repeterbarhet är graden av överensstämmelse mellan studier som utförts under samma villkor. Separata studier om repeterbarheten utfördes inte eftersom graden av avvikelse från medelvärdet i reproducerbarhetsstudier under olika villkor bestämdes med ≤ 5 % relativ standardavvikelse (% RSD). Därför drogs slutsatsen att en grad av avvikelse från medelvärdet under lika villkor med ≤ 5 % relativ standardavvikelse (% RSD) uppnåddes.

Klinisk prestanda

Publicerad litteratur

Produktens påståenden om klinisk prestanda med avseende på det avsedda ändamålet har stöd i vetenskaplig litteratur som är relevant för produkten och det tillstånd som analyseras med produkten.

- Blahová (2016) Newslab 7:117-120
- Ragusa et al (2019) Cancer Rep (Hoboken). 2:e1207
- Grönroos et al (2020) Sci Rep. 10:2043
- Hidalgo-Gómez et al (2021) Leuk Lymphoma. 62:2202-2210
- Assaf et al (2021) Mol Biol Rep. 48:7021-7027
- Chebly et al (2021) Leuk Res Rep. 16:100277

Publicerade erfarenheter från rutinmässig diagnostisk testning

Data från rutinmässig diagnostisk testning erhöles från europeiska diagnostiska laboratorier och publicerades på MetaSystems Probes webbplats (se respektive datablad för prestanda i motsvarande nedladdningsavsnitt för denna specifika produkt). Förekomsten av målmarkören i positiva fall och frånvaron i negativa fall som upptäcktes med FISH bekräftades med referensteknologier (kromosombandningsanalys). Testkohorten omfattar patienter med bekräftad eller misstänkt ALL, AML, CML, CMML, MDS och MPN. Prover erhöles från benmärg och perifert blod.

Omarangemang	Antal fall	Diagnostisk sensitivitet	Diagnostisk specificitet
KMT2A-omarangemang vid 11q23.3	832	100 %	99.9 %

Andra källor till kliniska prestanda data




Utvärderingen av de diagnostiska valideringsdata som samlats in som en del av IVDD och klassificerats som andra källor till kliniska prestanda data visar att XL MLL plus korrekt identifierade alla 9 avvikande fall som analyserades.

Förfarande för kvalitetskontroll

Innan denna produkt används för första gången inom diagnostik bör det verifieras att den fungerar som förväntat. Vägledning och rekommendationer för implementering av nya FISH-tester i diagnostik måste beaktas (t.ex. CLSI Fluorescence In Situ Hybridization Methods for Clinical Laboratories; Approved Guideline - Second Edition).

Säkerhetsanvisningar

Alla sonder som tillverkas av MetaSystems Probes är endast avsedda för professionellt bruk och ska användas av kvalificerad och utbildad personal. För att säkerställa säker drift och reproducerbara resultat, observera säkerhetsanvisningarna och varningsmärken nedan.

	FARA
Innehåller:	Formamid
Faroangivelser:	H360FD Kan skada fertiliteten. Kan skada det ofödda barnet. H351 Misstänks kunna orsaka cancer. H373 Kan orsaka organskador genom lång eller upprepad exponering.
Skyddsangivelser:	P201 Inhämta särskilda instruktioner före användning. P260 Inandas inte damm/rök/gaser/dimma/ångor/sprej. P280 Använd skyddshandskar/skyddskläder. P308+ P313 Vid exponering eller misstanke om exponering: Sök läkarhjälp. P501 Innehållet/behållaren skall bortskaffas i enlighet med lokala/regionala/nationella/internationella bestämmelser.
Särskild märkning:	Begränsad till professionella användare.
	OBSERVERA: Varmvattenbad och kokplattor! För denaturering och hybridisering används heta vattenbad och kokplattor med temperaturer på $>37^{\circ}\text{C}$. Var försiktig så att du inte kommer i direkt kontakt med heta ytor eller vätskor. Använd handskar och skyddsrock. Vid hudkontakt, kyl omedelbart med kallt vatten.
	OBSERVERA: God laboratoriesed! Används i enlighet med principerna för god laboratoriesed.

Rapportering av avvikande händelser

Alla allvarliga händelser som har inträffat i samband med produkten ska rapporteras till tillverkaren och den behöriga myndigheten i den medlemsstat där användaren och/eller patienten är etablerad.

Felsökning

Problem	Potentiell(a) orsak(er)	Rekommenderad lösning
Inga FISH-signaler detekteras under mikroskopet.	<ul style="list-style-type: none">• Reflekerat ljus slutaren stängd / stoppreglaget i ljusvägen.• Lysröret är släckt.• Fel fluorescensfilter finns i ljusvägen.• Objektivet är inte i position.• Fotoröret är i kameraposition.	<ul style="list-style-type: none">• Öppna slutaren / flytta stoppreglaget ur ljusets väg.• Tänd lysröret.• Flytta korrekt filter till ljusvägen.• Sväng objektivet in i ljusvägen.• Rikta ljusvägen mot okularen.
Hybridiseringssignaler na blir svaga efter ett tag.	<ul style="list-style-type: none">• Immersionsolja har trängt in mellan objektglaset och täckglaset.	<ul style="list-style-type: none">• Byt ut täckglaset och DAPI/antifade. Använd ett täckglas på 24 mm x 32 mm även om endast en liten region hybridiseras.
Diffusa signaler.	<ul style="list-style-type: none">• Preparatet är inte tillräckligt belyst.• Fokusnivån kan inte justeras korrekt.	<ul style="list-style-type: none">• Kontrollera mikroskopets optiska väg. Justera UV-ljuset på rätt sätt. Kontrollera UV-lampans livslängd.• Använd tillräckligt immersionsolja. Blanda inte olika immersionsoljor. Använd immersionsolja som är lämplig för fluorescens.• Antifadeskiktet är för tjockt för fokusering. Använd inte för mycket DAPI/antifade. 10 µl per objektglas (24 mm x 32 mm täckglas) är tillräckligt.• Använd lämpliga täckglas.
Svaga signaler.	<ul style="list-style-type: none">• Preparationen är för gammal.• Denatureringen är inte tillräckligt.• Ett multibandpassfilter används.	<ul style="list-style-type: none">• Preparationen bör inte vara äldre än två veckor. Om objektglaset inte används inom denna period ska de förvaras vid -20 °C (±5 °C)• Åldring, bakning eller ytterligare fixering kan hämma hybridiseringen och rekommenderas inte.• Öka denatureringstemperaturen till 80 °C eller öka denatureringstiden till 3 min.• Använd ett dedikerat enkelbandpassfilter.
Svaga blåa eller gröna signaler eller hög diffus bakgrund i grön färgkanal.	<ul style="list-style-type: none">• DAPI-intensiteten är för hög, vilket leder till överhörning av AQUA-filtret eller GRÖN-filtret.• pH-värdet i tvättlösningarna är för lågt.	<ul style="list-style-type: none">• Använd DAPI/antifade i låg koncentration.• Se till att pH-värdet är mellan 7,0 och 7,5 i lösningarna. Vissa gröna fluoroforer är mycket känsliga för pH-värden under 7.
Hög ospecifik bakgrund.	<ul style="list-style-type: none">• Kvarvarande cytoplasmiska cellproteiner kan försämra hybridiseringen.	<ul style="list-style-type: none">• Förbehandla objektglaset med pepsin.

Om de rekommenderade åtgärderna inte löser problemet, eller om ditt problem inte finns med i listan, vänligen kontakta MetaSystems Probes.

Kundtjänst

Kontakta MetaSystems Probes GmbH (kontaktuppgifter se nedan) eller vår auktoriserade distributör i ditt land.



MetaSystems Probes GmbH
1. Industriestraße 7
68804 Altlußheim
Tyskland

Tfn: +49 (0)6205 292760
Fax: +49 (0)6205 2927629
e-post: info@metasystems-probes.com
webbplats: www.metasystems-probes.com

MetaSystems Probes fransäger sig allt äganderättsligt intresse i andras varumärken och namn.

För sammanfattning av säkerhet och prestanda besök webbplatsen <https://ec.europa.eu/tools/eudamed/#/screen/home> eller kontakta info@metasystems-probes.com.

Symboler som används

Symbol	Beskrivning
	Anger en medicinteknisk produkt som är avsedd att användas som en medicinteknisk produkt för in vitro-diagnostik.
	Konformitetsmärkning som anger att en produkt överensstämmer med de tillämpliga lagstadgade kraven i Europeiska unionen.
	Anger tillverkaren av den medicintekniska produkten.
	Anger att försiktighet är nödvändig vid användning av enheten eller kontrollen nära där symbolen är placerad, eller att den aktuella situationen kräver operatörens medvetenhet eller åtgärder för att undvika oönskade konsekvenser.
	Anger att användaren måste läsa bruksanvisningen.

Revidering av dokument

Revision	Utgivnings datum	Indikation för förändring
SE-CE-IVD-RevA250404-250718v10.1	16.09.2025	Uppdaterad IFU enligt FÖRORDNING (EU) 2017/746 om medicintekniska produkter för in vitro-diagnostik. Uppdateringen påverkar inte produktens egenskaper direkt och har ingen inverkan på sammansättningen eller ingredienserna i våra produkter. Den påverkar inte heller hur våra produkter används, men utlöser ändringar i den information som tillhandahålls med produkten som etiketter, avsett ändamål och bruksanvisningar.