

NADAL[®] COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Test (test cassette)

REF 243204N-20



de Gebrauchsanweisung	2	pt Instruções de Utilização	38
en Instructions for use	8	cs Návod k použití	44
fr Instructions d'utilisation	14	fi Käyttöohje	50
es Instrucciones de uso	20	sv Användarinstruktioner	56
it Istruzioni per l'uso	26	Symbols	63
pl Sposób użycia	32	Our Teams	64



nal von minden GmbH

Carl-Zeiss-Strasse 12
47445 Moers
Germany

Moers
Tel: +49 (2841) 99820-0
Fax: +49 (2841) 99820-1

Regensburg
Tel: +49 941 29010-0
Fax: +49 941 29010-50

www.nal-vonminden.com
info@nal-vonminden.com

Directors:
Sandra von Minden
Roland Meißner
Thomas Zander

Commercial reg. Klevé
HRB 5679
Steuer-Nr. 244/133/00130
UST-ID-Nr. DE 189 016 086

1. Verwendungszweck und Anwendungsbereich

Der NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Test ist ein chromatographischer Immunoassay im Lateral-Flow Format zum qualitativen Nachweis von viralen SARS-CoV-2- sowie viralen Influenzavirus Typ A- und Typ B-Nukleoprotein-Antigenen in humanen nasalen, nasopharyngealen oder oropharyngealen Proben (siehe Punkt 12. „Grenzen des Tests“). Der Test ist als Hilfsmittel bei der Diagnose einer Infektion mit SARS-CoV-2 sowie Influenzavirus Typ A und Typ B bestimmt. Zu beachten ist, dass die Konzentration der viralen Nukleoprotein-Antigene im Verlauf der Erkrankung schwanken und unter die Nachweisgrenze des Tests fallen kann. Eine mögliche Infektiosität der Testpersonen kann aufgrund negativer Testergebnisse nicht ausgeschlossen werden. Die Testdurchführung ist nicht automatisiert und erfordert keine spezielle Schulung oder Qualifikation. Der NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Test ist nur für den professionellen Gebrauch ausgelegt.

2. Einleitung und Diagnostische Bedeutung

COVID-19 (Corona Virus Disease) ist eine Infektionskrankheit, die durch das kürzlich entdeckte Coronavirus SARS-CoV-2 verursacht wird. Die häufigsten Symptome von COVID-19 sind Fieber, trockener Husten, Müdigkeit, Sputumproduktion, Kurzatmigkeit sowie Hals- und Kopfschmerzen. Bei einigen Patienten können Muskelschmerzen, Schüttelfrost, Übelkeit, Nasenverstopfung und Durchfall auftreten. Diese Symptome beginnen allmählich und sind in den meisten Fällen mild. Manche Menschen infizieren sich, entwickeln aber keine Symptome und fühlen sich nicht unwohl. Die meisten Menschen (ca. 80%) erholen sich von der Krankheit, ohne dass sie eine spezielle Behandlung benötigen. Etwa eine von sechs Personen, die sich mit COVID-19 infizieren, wird schwer krank und entwickelt Atembeschwerden. Ältere Menschen und Menschen mit Vorerkrankungen wie Bluthochdruck, Herzproblemen oder Diabetes entwickeln mit größerer Wahrscheinlichkeit einen schweren Krankheitsverlauf.

COVID-19 wird durch Atemwegssekrettröpfchen übertragen, die von infizierten Menschen durch Niesen, Husten oder Sprechen ausgestoßen werden. Schätzungen für die Inkubationszeit von COVID-19 liegen zwischen 1 und 14 Tagen, in denen Menschen bereits infektiös sein können ohne Krankheitssymptome aufzuweisen.

Die Influenza ist eine hoch ansteckende Virusinfektion der oberen Atemwege, die durch Antigenvariabilität, Saisonabhängigkeit und Auswirkungen auf die allgemeine Bevölkerung gekennzeichnet ist. Bei den beiden Haupttypen (A und B) der Influenza-Viren unterscheiden sich die Subtypen der Influenza A durch die Antigenvariabilität der Oberflächenglykoproteine (Hämagglutinin und Neuraminidase). Das Influenzavirus Typ A weist die höchste Prävalenz auf und steht im Zusammenhang mit den ernsthaftesten Epidemien. Influenza kann insbesondere bei Kindern, älteren Menschen und Patienten mit chronischen Atemwegserkrankungen zu schweren Komplikationen wie Bronchitis und Pneumonie führen. Meist jedoch tritt eine milde Virusinfektion auf, die beim Husten und Niesen durch Atemwegssekret übertragen wird. Da eine Vielzahl anderer Virusinfektionen Influenza-ähnliche Symptome aufweisen, sind Labortests zur Differenzierung zwischen

Influenza und anderen akuten Atemwegserkrankungen erforderlich.

Den Goldstandard für die Labordiagnose stellt die RT-PCR mit einer Sensitivität und Spezifität von nahezu 100% dar. Als Labormethode ermöglicht sie jedoch keine sofortige Diagnose und erfordert qualifiziertes Personal sowie kostspielige Laborausrüstung. Die seit Ende der 1990er Jahre erhältlichen antiviralen Influenzamedikamente wirken jedoch am besten, wenn sie früh nach Ausbruch der Krankheit (innerhalb von 48 Stunden) verabreicht werden. Schnelltests zum Influenza-Antigennachweis können daher ermöglichen, rechtzeitig eine erfolgreiche antivirale Therapie durchzuführen und dadurch die Gesundheitsversorgung der Patienten zu verbessern sowie Gesundheitskosten zu senken.

3. Testprinzip

Der NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Test ist ein chromatographischer Immunoassay im Lateral-Flow Format zum qualitativen Nachweis von viralen SARS-CoV-2- sowie Influenzavirus Typ A- und Typ B-Nukleoprotein-Antigenen in humanen nasalen, nasopharyngealen oder oropharyngealen Proben.

Der NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Test enthält zwei interne Teststreifen (linke Seite der Testkassette: COVID-19 Ag Test, rechte Seite der Testkassette: Influenza A/B Test).

Anti-SARS-CoV-2-Antikörper sind im Testlinienbereich „T“ der Membran immobilisiert. Anti-Influenzavirus Typ A- und Typ B-Antikörper sind im jeweiligen Testlinienbereich „A“ und „B“ der Membran immobilisiert. Eine Probe wird in ein Extraktionsröhrchen mit Puffer gegeben, um virale SARS-CoV-2- sowie virale Influenzavirus Typ A- und Typ B-Nukleoprotein-Antigene freizusetzen. Während der Testung binden extrahierte Antigene, falls in der Probe vorhanden, an anti-SARS-CoV-2- und/oder anti-Influenzavirus Typ A- und/oder B-Antikörper, die mit farbigen Partikeln konjugiert und auf dem Sample Pad der Testkassette vorbeschichtet sind. Das Gemisch wandert dann chromatographisch durch Kapillarkraft die Membran entlang und reagiert mit den Reagenzien auf der Membran. Die Komplexe werden dann von anti-SARS-CoV-2- sowie von anti-Influenzavirus Typ A- und B-Antikörpern in den Testlinienbereichen „T“ sowie auch „A“ und „B“ abgefangen. Überschüssige, farbige Partikel werden im jeweiligen Kontrolllinienbereich (C) abgefangen. Das Vorhandensein einer farbigen Linie im Testlinienbereich „T“ und/oder „A“ und/oder „B“ deutet auf ein positives Ergebnis hin. Die Abwesenheit einer farbigen Linie im Testlinienbereich „T“ und/oder „A“ und/oder „B“ weist auf ein negatives Ergebnis hin.

Das Erscheinen einer farbigen Linie im Kontrolllinienbereich „C“ dient als Verfahrenskontrolle und weist darauf hin, dass genügend Probenvolumen hinzugegeben wurde und dass die Membran ausreichend durchnässt ist.

4. Bestandteile der Testpackung

- 20 NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Testkassetten
- Gemäß 93/42/EWG mitgeliefertes zusätzliches Material: Aufgrund möglicher Lieferengpässe bei medizinischen COVID-19-Zubehörprodukten, ist es möglich, dass der Abstrichtupfer-Hersteller wechselt. Daher stammen die beigelegten Abstrichtupfer von einem der unten aufgelisteten Hersteller.

a) 20 sterile Abstrichtupfer, CE 0197



Jiangsu Changfeng Medical Industry Co., Ltd
Touqiao Town, Guangling District, Yangzhou,
Jiangsu 225109 China (bevollmächtigter EU-
Repräsentant Lins Service & Consulting GmbH,
Obere Seegasse 34/2, 69124 Heidelberg,
Deutschland)

b) 20 sterile Abstrichtupfer, CE 0197



Jiangsu Rongye Technology Co., LTD, Touqiao
Town, Yangzhou City, Jiangsu Province, China
(bevollmächtigter EU-Repräsentant Riomavix S.L.,
Calle de Almansa 55, 1D, Madrid 28039 Spain)

c) 20 sterile Abstrichtupfer, CE 0197



CITOTEST LABWARE MANUFACTURING CO., LTD
No.48, Xinxu Road, Haimen, Jiangsu province
(bevollmächtigter EU-Repräsentant WellKang Ltd,
Enterprise Hub, NW Business Complex,
1 Beraghmore Rd., Derry, BT48 8SE, Northern
Ireland)

- 20 Extraktionsröhrchen inkl. Tropfaufsätze
- 20 Pufferampullen „Buffer“ für den einmaligen Gebrauch (je 300 µL)*
- 1 Reagenzienhalter
- 1 Gebrauchsanweisung

*Puffer enthält folgendes Konservierungsmittel: ProClin™
300: <0,03%.

Die im Puffer enthaltenen Detergenzien lysieren und
neutralisieren das Virus.

Gemäß Verordnung (EC) Nr. 1272/2008 CLP ist keine
Gefahrenkennzeichnung erforderlich. Die Konzentrationen sind
unterhalb der Freigrenzen.

5. Zusätzlich benötigte Materialien

- Timer

6. Haltbarkeit und Lagerung der Reagenzien

Die Test-Kits sollten bei 2-30°C bis zum angegebenen
Verfallsdatum gelagert werden. Die Testkassetten sind bis zum
auf dem Folienbeutel angegebenen Verfallsdatum stabil. Die
Testkassette muss bis zum Gebrauch im verschlossenen
Folienbeutel verbleiben. Frieren Sie die Test-Kits nicht ein.
Verwenden Sie die Tests nicht nach dem auf der Verpackung
angegebenen Verfallsdatum. Es ist darauf zu achten, dass die
Bestandteile des Test-Kits vor Kontamination geschützt sind.
Verwenden Sie die Bestandteile des Test-Kits nicht, wenn es
Anzeichen einer mikrobiellen Kontamination oder einer
Ausfällung gibt. Biologische Kontaminationen von Dosier-
vorrichtungen, Behältern oder Reagenzien können zu falschen
Ergebnissen führen.

7. Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen

- Nur für den professionellen *in-vitro*-diagnostischen
Gebrauch.
- Lesen Sie die komplette Gebrauchsanweisung vor der Test-
durchführung sorgfältig durch.
- Den Test nicht nach dem auf der Verpackung angegebenen
Verfallsdatum verwenden.
- Keine Bestandteile des Test-Kits verwenden, wenn die
Primärverpackung beschädigt ist.

- Tests sind nur zum Einmalgebrauch bestimm.
- Proben nicht in das Reaktionsfeld (Ergebnisfeld) geben.
- Das Reaktionsfeld (Ergebnisfeld) nicht berühren, um
Kontaminierung zu vermeiden.
- Zur Vermeidung von Kreuzkontaminationen sollte für jede
Probe ein eigenes Extraktionsröhrchen verwendet werden.
- Keine Bestandteile aus unterschiedlichen Test-Kits aus-
tauschen oder mischen.
- Verwenden Sie den Puffer nicht, wenn er Verfärbungen oder
Trübungen aufweist. Verfärbungen oder Trübungen können
ein Anzeichen für eine mikrobielle Kontamination sein.
- Essen, trinken oder rauchen Sie nicht in dem Bereich, in dem
mit Proben und Test-Kits gearbeitet wird.
- Tragen Sie bei Probennahme, Aufbereitung und Testdurch-
führung entsprechende persönliche Schutzausrüstung,
wie z. B. Mundschutz, Schutzkittel, Handschuhe und
Schutzbrille.
- Behandeln Sie alle Proben so, als ob sie infektiöse Reagenzien
enthielten. Beachten Sie bestehende Vorsichtsmaßnahmen
für mikrobiologische Risiken während aller Verfahren sowie
Standardrichtlinien für die korrekte Probenentsorgung.
- Die weitere Probenverarbeitung und Patientenverwaltung
sollten gemäß örtlichen Richtlinien und -Vorschriften
erfolgen.
- Dieser Test enthält Erzeugnisse tierischen Ursprungs.
Zertifizierte Kenntnisse der Herkunft und/oder des
Gesundheitszustands der Tiere gewährleisten nicht völlig die
Abwesenheit übertragbarer Pathogene. Es wird daher
empfohlen, diese Produkte als potentiell infektiös zu
betrachten und sie gemäß den üblichen Sicher-
heitsvorkehrungen zu behandeln (z.B. Verschlucken oder
Einatmen vermeiden).
- Temperaturen können Testergebnisse beeinträchtigen.
- Benutzte Testmaterialien sollten gemäß lokalen Vorgaben
entsorgt werden.

8. Probennahme, -vorbereitung und -lagerung

Nasale Proben:

- Es ist wichtig, so viel Sekret wie möglich zu entnehmen.
Führen Sie einen Abstrichtupfer in das Nasenloch ein.
- Führen Sie den Abstrichtupfer vorsichtig so weit ein, bis Sie
einen Widerstand im Bereich der Nasenmuschel bemerken
(bis zu 2,5 cm in das Nasenloch).
- Drehen Sie den Abstrichtupfer 5 Mal sanft gegen die
Nasenwand, um sicherzustellen, dass sowohl Schleim als
auch Zellen entnommen werden.
- Entnehmen Sie den Abstrichtupfer langsam, während Sie ihn
weiterhin drehen.
- Wiederholen Sie diesen Vorgang für das andere Nasenloch
unter Verwendung desselben Abstrichtupfers, um
sicherzustellen, dass ein ausreichendes Probenvolumen aus
beiden Nasenhöhlen entnommen wird.

Nasopharyngeale Proben:

- Führen Sie einen Abstrichtupfer parallel zum Gaumen (nicht
aufwärts) in das Nasenloch ein, bis ein Widerstand auftritt
oder der Abstand dem vom Ohr zum Nasenloch des Patienten
entspricht, was auf einen Kontakt mit dem Nasenrachen
hinweist.

- Reiben Sie und rollen Sie vorsichtig den Abstrichtupfer. Lassen Sie den Tupfer für einige Sekunden an Ort und Stelle, um Sekret aufzunehmen.
- Entfernen Sie den Abstrichtupfer langsam, während Sie ihn drehen. Proben können von beiden Nasenlöchern mit demselben Abstrichtupfer entnommen werden. Es ist aber nicht notwendig, Proben von beiden Seiten zu entnehmen, wenn die Spitze mit Flüssigkeit aus der ersten Entnahme gesättigt ist.

Oropharyngeale Proben:

- Führen Sie vorsichtig einen sterilen Abstrichtupfer in den Pharynx (Rachen) ein und entnehmen Sie Sekret, indem Sie den Abstrichtupfer auf der geröteten hinteren Pharynxwand und den Gaumenbögen reiben. Berühren Sie nicht die Zunge, Zähne und das Zahnfleisch.

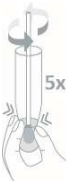
Hinweis:

- Verwenden Sie nur Tupfer aus synthetischen Fasern mit Schaft aus Kunststoff. Verwenden Sie keine Calciumalginat-Tupfer oder Tupfer mit Holzschaft, da diese Substanzen enthalten können, die einige Viren inaktivieren und eine weitere Testung verhindern.
- Abstrichproben sollten sofort nach der Entnahme getestet werden. Verwenden Sie frisch entnommene Proben für die beste Testleistung. Wenn die Testung nicht direkt nach der Probennahme durchgeführt werden kann, kann der Abstrichtupfer höchstens eine Stunde lang in einem trockenen, sauberen, verschlossenen Röhrchen aufbewahrt werden.
- Verwenden Sie keine Proben, die offensichtlich mit Blut kontaminiert sind, da dies den Probenfluss stören und zu falschen Testergebnissen führen kann.

9. Testdurchführung

Bringen Sie alle Tests, Proben, Puffer und/oder Kontrollen vor der Testdurchführung auf Raumtemperatur (15-30°C).

1. Platzieren Sie ein sauberes mit der Patienten- oder Kontrollidentifikation gekennzeichnetes Extraktionsröhrchen in den vorgesehenen Bereich des Reagenzienhalters.
2. Trennen Sie eine Pufferampulle ab.
3. Öffnen Sie die Pufferampulle durch Abdrehen der Spitze.
4. Halten Sie die Pufferampulle senkrecht über das Röhrchen, um sicherzustellen, dass die gesamte Pufferlösung in den unteren Teil fließt. Drücken Sie die Pufferampulle zusammen und geben Sie die gesamte Pufferlösung in das Extraktionsröhrchen, ohne dabei den Rand des Röhrchens zu berühren.

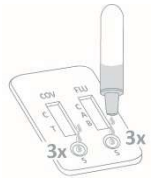


5. Geben Sie den Abstrichtupfer mit der entnommenen Probe in das Röhrchen. Drehen Sie den Tupfer und drücken Sie ihn mindestens 5 Mal, indem Sie die Wand des Extraktionsröhrchens gegen den Tupfer zusammenpressen, um die im Tupfer enthaltenen Antigene zu extrahieren.

6. Entnehmen Sie den Abstrichtupfer und drücken Sie ihn dabei fest gegen die Röhrchenwand, um so viel Flüssigkeit wie möglich aus dem Abstrichtupfer auszuwickeln. Entsorgen Sie den Abstrichtupfer gemäß den Richtlinien zum Umgang mit infektiösen Erregern.

Hinweis: Mit aufgesetzter Tropfkappe kann die extrahierte Probe höchstens eine Stunde lang bis zur Entnahme der Testkassette aus dem Folienbeutel im Extraktionsröhrchen aufbewahrt werden.

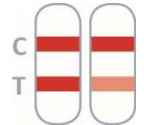
7. Entnehmen Sie die Testkassette dem Folienbeutel und verwenden Sie sie so schnell wie möglich. Die besten Ergebnisse werden erzielt, wenn der Test unverzüglich nach der Öffnung des Folienbeutels durchgeführt wird. Kennzeichnen Sie die Testkassette mit der Patienten- oder Kontrollidentifikation.
8. Legen Sie die Testkassette auf eine saubere und ebene Oberfläche.
9. Setzen Sie einen Tropfaufsatz auf das Extraktionsröhrchen auf, drehen Sie das Röhrchen um und geben Sie jeweils 3 Tropfen (ca. 60 µL) der extrahierten Lösung in jede Probenvertiefung (S) der Testkassette.
10. Starten Sie den Timer.
11. Warten Sie darauf, dass die farbige(n) Linie(n) erscheint/en. Werten Sie das Testergebnis nach 15 Minuten aus. Nach mehr als 20 Minuten keine Ergebnisse mehr auswerten.



10. Testauswertung

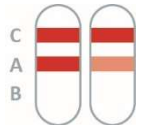
Positiv für COVID-19 Ag:

Eine farbige Linie erscheint im Kontrolllinienbereich „C“ und eine weitere farbige Linie erscheint im Testlinienbereich „T“.



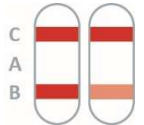
Positiv für Influenzavirus Typ A:

Eine farbige Linie erscheint im Kontrolllinienbereich „C“ und eine weitere farbige Linie erscheint im Testlinienbereich „A“.



Positiv für Influenzavirus Typ B:

Eine farbige Linie erscheint im Kontrolllinienbereich „C“ und eine andere farbige Linie erscheint im Testlinienbereich „B“.



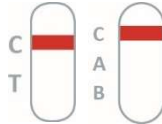
Hinweis: Eine Kombination positiver Ergebnisse für verschiedene Parameter ist möglich.

Hinweis:

Die Farbintensität im Testlinienbereich „T“, „A“ oder „B“ kann abhängig von der in der Probe vorhandenen Konzentration der viralen SARS-CoV-2- sowie der viralen Influenzavirus Typ A- und Typ B-Nukleoprotein-Antigene variieren. Jede Farbtonung im Testlinienbereich „T“, „A“ oder „B“ sollte als positives Ergebnis betrachtet werden. Beachten Sie, dass es sich bei diesem Test nur um einen qualitativen Test handelt und dass er die Analytkonzentration in der Probe nicht bestimmen kann.

Negativ:

Es erscheint jeweils eine farbige Linie im Kontrolllinienbereich „C“. Im Testlinienbereich „T“, „A“ und „B“ erscheint keine farbige Linie.

**Ungültig:**

Die Kontrolllinie (C) erscheint nicht. Ergebnisse von Tests, die nach der festgelegten Auswertzeit keine Kontrolllinie gebildet haben, müssen verworfen werden. Überprüfen Sie den Verfahrensablauf und wiederholen Sie die Testung mit einer neuen Testkassette. Falls das Problem weiterbesteht, verwenden Sie das Test-Kit bitte nicht weiter und setzen Sie sich mit Ihrem Distributor in Verbindung.

Ungenügendes Probenvolumen, abgelaufene Tests oder fehlerhafte Vorgehensweise sind die wahrscheinlichsten Ursachen dafür, dass die Kontrolllinie nicht erscheint.

**11. Qualitätskontrolle**

Die Testkassette beinhaltet eine interne Verfahrenskontrolle:

Eine in jedem Kontrolllinienbereich (C) erscheinende farbige Linie wird als interne Verfahrenskontrolle betrachtet. Sie bestätigt ausreichendes Probenvolumen, eine korrekte Verfahrenstechnik und dass die Membran ausreichend durchnässt ist.

Die *Gute Laborpraxis (GLP)* empfiehlt den Einsatz von externen Kontrollmaterialien zum Nachweis der einwandfreien Leistung des Test-Kits.

12. Grenzen des Tests

- Der NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Test ist nur für den professionellen *in-vitro*-diagnostischen Gebrauch ausgelegt. Der Test sollte nur zum qualitativen Nachweis von viralen SARS-CoV-2- sowie viralen Influenzavirus Typ A- und Typ B-Nukleoprotein-Antigenen in humanen nasalen, nasopharyngealen oder oropharyngealen Proben verwendet werden. Weder der quantitative Wert noch die Steigerungsrate/Senkungsrate der Konzentration der viralen SARS-CoV-2- sowie viralen Influenzavirus Typ A- und Typ B-Nukleoprotein-Antigenen kann mit diesem qualitativen Test bestimmt werden.
- Der NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Test zeigt nur das Vorhandensein von viralen SARS-CoV-2- sowie viralen Influenzavirus Typ A- und Typ B-Nukleoprotein-Antigenen in der Probe und sollte nicht als einziges Kriterium für eine

Diagnose von COVID-19 und Influenza A oder B verwendet werden.

- Es können sowohl lebensfähige als auch nicht lebensfähige SARS-CoV-2-Viren sowie Influenzaviren Typ A und Typ B mit dem NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Test nachgewiesen werden.
- Die Abschnitte „Probennahme, -vorbereitung und -lagerung“ sowie „Testdurchführung“ sollten beim Testen genau befolgt werden. Das Nichtbefolgen dieser Abschnitte kann zu falschen Ergebnissen führen, weil die Antigenkonzentration im Tupfer stark von der korrekten Durchführung abhängt.
- Wie bei allen diagnostischen Tests sollten alle Ergebnisse im Zusammenhang mit weiterer klinischer Information, die dem Arzt zur Verfügung steht, ausgewertet werden.
- Im Laufe einer SARS-CoV-2- oder Influenza A- oder B-Infektion kann die Konzentration von viralen Nukleoprotein-Antigenen unter die Nachweisgrenze des Tests fallen.
- Sollte das Testergebnis negativ ausfallen, klinische Symptome aber weiter anhalten, empfiehlt es sich, zusätzliche Testungen unter Verwendung anderer klinischer Methoden durchzuführen. Ein negatives Ergebnis schließt zu keinem Zeitpunkt eine mögliche SARS-CoV-2- oder Influenza A- oder B-Infektion aus und sollte mit einem molekularen Test bestätigt werden.
- Zusätzliche Testung ist erforderlich, um spezifische Influenzavirus Typ A und Typ B oder Stämme in Absprache mit staatlichen oder lokalen Gesundheitsämtern zu unterscheiden.
- Es ist möglich, dass monoklonale Antikörper Influenza A-Virus-Antigene, die geringfügigen Aminosäureänderungen im Ziel-Epitopbereich unterzogen wurden, nicht nachweisen oder mit einer geringeren Sensitivität nachweisen.
- Personen, die einen Influenza-A-Impfstoff nasal verabreicht erhielten, können für bis zu drei Tage nach der Impfung positive Testergebnisse aufweisen.
- Positive Ergebnisse schließen Koinfektionen mit anderen Krankheitsregenern nicht aus.
- Kinder schütten in der Regel Influenzaviren reichlicher und für längere Zeit als Erwachsene aus. Daher kann die Probenbestung von Erwachsenen oft eine geringere Sensitivität aufweisen, als die von Kindern.
- Positive und negative Vorhersagewerte sind stark von der Prävalenz abhängig. Die lokale Prävalenz sollte bei der Auswertung der diagnostischen Testergebnisse berücksichtigt werden.

13. Erwartete Werte

SARS-CoV-2-Viruspartikel sind normalerweise in den Atemwegen von COVID-19-Patienten vorhanden. Ein positives Testergebnis kann auf eine akute Infektion hinweisen. Die Viruskonzentrationen in nasalen, nasopharyngealen oder oropharyngealen Abstrichproben können im Laufe der Erkrankung variieren und unter die Nachweisgrenze von Schnelltests fallen, auch wenn die Patienten noch Symptome zeigen. Umgekehrt kann das Virus auch bei genesenden Patienten noch über längere Zeiträume nachweisbar sein. Eine mögliche Infektiosität der Testpersonen kann aufgrund negativer Testergebnisse nicht ausgeschlossen werden.

Jedes Jahr infizieren sich 3 bis 10% der nicht geimpften Erwachsenen mit Influenza (die Zahl der Infektionen variiert

stark in Abhängigkeit von den aktuell am weitesten verbreiteten Stämmen). Ein positives Schnelltestergebnis kann auf das Vorhandensein von viralen Influenzavirus Typ A- und/oder Typ B-Nukleoproteinantigenen im Probenmaterial hinweisen, was auf eine akute Infektion mit Influenzavirus Typ A und/oder Typ B hindeutet. Da Patienten auch Koinfektionen mit anderen schweren Atemwegserkrankungen erwerben können, werden zusätzliche Tests auf andere virale und bakterielle Krankheitserreger empfohlen.

14. Leistungsmerkmale des Tests

Klinische Leistungsmerkmale

Diagnostische Sensitivität und Spezifität

Der NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Test wurde mit klinischen nasalen Abstrichproben evaluiert, deren Status mittels RT-PCR bestätigt wurde.

Die Ergebnisse sind in den folgenden Tabellen dargestellt.

		NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Test			
RT-PCR		Anzahl Proben	Influenza A	Influenza B	SARS-CoV-2
Influenza A	Positiv	42	38+/4-	0+/42-	0+/42-
Influenza B	Positiv	18	0+/18-	16+/2-	0+/18-
SARS-CoV-2	Positiv	102	0+/102-	0+/102-	99+/3-
SARS-CoV-2 +Influenza A/B	Negativ	571	4+/567-	4+/567-	2+/569-

Der NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Test zeigte keine Kreuzreaktivität zwischen den Parametern mit den klinischen Proben.

		RT-PCR		
NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Test (COVID-19 Ag)		Positiv	Negativ	Total
	Positiv	99	2	101
	Negativ	3	629	632
	Total	102	631	733

Diagnostische Sensitivität: 97,06% (91,71% - 98,99%)*

Diagnostische Spezifität: 99,68% (98,85% - 99,91%)*

Gesamtübereinstimmung: 99,32% (98,41% - 99,71%)*

*95% confidence interval

		RT-PCR		
NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Test (Influenza A)		Positiv	Negativ	Total
	Positiv	38	4	42
	Negativ	4	687	691
	Total	42	691	733

Diagnostische Sensitivität: 90,48% (77,93% - 96,23%)*

Diagnostische Spezifität: 99,42% (98,52% - 99,77%)*

Gesamtübereinstimmung: 98,91% (97,86% - 99,45%)*

*95% confidence interval

		RT-PCR		
NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Test (Influenza B)		Positiv	Negativ	Total
	Positiv	16	4	20
	Negativ	2	711	713
	Total	18	715	733

Diagnostische Sensitivität: 88,89% (67,20% - 96,90%)*

Diagnostische Spezifität: 99,44% (98,57% - 99,78%)*

Gesamtübereinstimmung: 99,18% (98,23% - 99,45%)*

*95% confidence interval

Analytische Leistungsmerkmale

Analytische Sensitivitätsstudie (Nachweisgrenze)

Die 95%-Nachweisgrenze des NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Tests liegt für SARS-CoV-2 bei 75,5 TCID₅₀/mL und wurde durch Verdünnung von inaktiviertem SARS-CoV-2-Virus bestimmt.

Die Konzentrationen, die als 95%-Nachweisgrenze für jeden getesteten Influenza A/B-Stamm bestimmt wurden, sind unten aufgeführt:

Influenza A: Brisbane/59/2007 (H1N1), 1,32 × 10³ TCID₅₀/mL

Influenza A: Hong Kong/4801/2014 (H3N2), 5,68 × 10² TCID₅₀/mL

Influenza B: Brisbane/60/2008, 1,54 × 10³ TCID₅₀/mL

Influenza B: Phuket/3073/2013, 2,18 × 10³ TCID₅₀/mL

Messbereich

Beim Testen von inaktivierten SARS-CoV-2-Viren (bis zu 1,51 × 10⁶ TCID₅₀/mL) und der folgenden inaktivierten Influenzastämme wurde kein Prozoneneffekt beobachtet: H1N1 (2,64 × 10⁶ TCID₅₀/mL), H3N2 (1,136 × 10⁶ TCID₅₀/mL), B/Brisbane/60/2008 (3,08 × 10⁶ TCID₅₀/mL), B/Phuket/3073/2013 (1,136 × 10⁶ TCID₅₀/mL)

Analytische Reaktivität

Die unten aufgeführten humanen, aviären und weiteren tierischen Influenza-A- und -B-Virusstämme wurden getestet und zeigten eine positive Reaktion mit dem NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Test.

Stämme	
SARS-CoV-2	
A/Brisbane/59/2007 (H1N1)	
A/New Caledonia/20/1999 (H1N1)	
A/PR/8/34 (H1N1)	
A/Solomon Islands/03/2006 (H1N1)	
A/California/07/2009 (H1N1pdm)	
A/Canada/6294/2009 (H1N1pdm)	
A/Brisbane/10/2007 (H3N2)	
A/HK/8/68 (H3N2)	
A/Texas/50/2012 (H3N2)	
A/Victoria/361/2011 (H3N2)	
A/Wisconsin/67/2005 (H3N2)	
A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)	
A/Cambodia/R0405050/2007(08/216) (H5N1)	
A/Netherlands/12/2000(07/336)	
A/Hongkong/1073/1999(08/208)	
A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019	
A/Hong Kong/2671/2019	
B/Brisbane/60/2008	

Stämme
B/Malaysia/2506/2004
B/Massachusetts/2/2012
B/Phuket/3073/2013
B/Texas/6/2011
B/Wisconsin/1/2010
B/Yamagata/16/1988
B/Washington/02/2019

Interferierende Substanzen

Die folgenden Substanzen, die in respiratorischen Proben normalerweise vorhanden sind oder künstlich in die Atemwege eingefügt werden, wurden mit den unten angegebenen Konzentrationen evaluiert. Alle Substanzen wurden mit einer 1/20000-SARS-CoV-2-Virusverdünnung ($1,51 \times 10^6$ TCID₅₀/mL) gemischt und zeigten keine Interferenz mit dem NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Test.

Substanz	Konzentration
Zanamivir	5 mg/mL
Oseltamivir	10 mg/mL
Artemether/Lumefantrin	50 µM
Doxycyclinhydrochlorid	70 µM
Chinin	150 µM
Lamivudin	1 mg/mL
Ribavirin	1 mg/mL
Daclatasvir	1 mg/mL
Mucin aus submaxillären Rinderdrüsen, Typ I-S	100 µg/mL
EDTA-antikoaguliertes humanes Blut	5% (v/v)
Biotin	100 µg/mL
Neosynephrin® (Phenylephrin)	10% (v/v)
Afrin® Nasenspray (Oxymetazolin)	10% (v/v)
Nasenspray mit Kochsalzlösung	10% (v/v)
Homöopathisches Zicam® Allergy Relief Nasal Gel	5% (v/v)
Natriumcromoglykat	20 mg/mL
Olopatadin hydrochlorid	10 mg/mL
Paracetamol	199 µM
Acetylsalicylsäure	3,62 mM
Ibuprofen	2,425 mM
Mupirocin	10 mg/mL
Tobramycin	5 µg/mL
Erythromycin	81,6 µM
Ciprofloxacin	30,2 µM

Kreuzreaktivität

Proben wurden mit den folgenden Krankheitserregern versetzt und mit dem NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Test getestet:

Krankheitserreger	Konzentration
Influenza A H1N1-Virus	6×10^5 TCID ₅₀ /mL
Influenza A H3N2-Virus	9×10^5 TCID ₅₀ /mL
Influenza A H5N1-Virus	8×10^4 TCID ₅₀ /mL
Influenza A H7N9-Virus	9×10^4 TCID ₅₀ /mL
Influenza B	3×10^5 TCID ₅₀ /mL
Adenovirus Typ 1	3×10^5 TCID ₅₀ /mL
Adenovirus Typ 2	2×10^5 TCID ₅₀ /mL
Adenovirus Typ 3	1×10^6 TCID ₅₀ /mL
Adenovirus Typ 5	4×10^5 TCID ₅₀ /mL
Adenovirus Typ 7	1×10^6 TCID ₅₀ /mL
Adenovirus Typ 55	4×10^5 TCID ₅₀ /mL

Krankheitserreger	Konzentration
Respiratorisches Synzytial-Virus Typ A/B	3×10^5 TCID ₅₀ /mL
Humanes Coronavirus 229E	3×10^4 TCID ₅₀ /mL
Humanes Coronavirus OC43	1×10^5 TCID ₅₀ /mL
Humanes Coronavirus NL63	1×10^4 TCID ₅₀ /mL
Humanes Coronavirus HKU1	1×10^3 ng/mL
MERS-Coronavirus Florida/USA-2/Saudi Arabia.2014	4×10^4 TCID ₅₀ /mL
Parainfluenzavirus Typ 1/2/3/4	1×10^5 TCID ₅₀ /mL
Rhinovirus Typ A16	1×10^5 TCID ₅₀ /mL
<i>Legionella pneumophila</i> Bloomington-2	1×10^5 cells/mL
<i>Legionella pneumophila</i> 82A3105	1×10^5 cells/mL
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> K	1×10^5 cells/mL
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> Erdman	1×10^5 cells/mL
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> HN878	1×10^5 cells/mL
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> CDC1551	1×10^5 cells/mL
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> H37Rv	1×10^5 cells/mL
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 475298 [Maryland (D1) 6B-17]	1×10^5 cells/mL
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 178 [Poland 23F-16]	1×10^5 cells/mL
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 262 [CIP 104340]	1×10^5 cells/mL
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Slowakia 14-10 [29055]	1×10^5 cells/mL
<i>Streptococcus pyogenes</i> T1	1×10^5 cells/mL
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> Mutant 22	1×10^5 cells/mL
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> FH-Stamm von Eaton Agent	1×10^5 cells/mL
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> M129-B7	1×10^5 cells/mL

Präzision

Wiederholbarkeit

Die Wiederholbarkeit wurde durch das Testen von 10 Replikaten von negativen sowie schwach und mittel positiven Proben mit einer Charge des NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Tests bestimmt.

Reproduzierbarkeit

Die Reproduzierbarkeit wurde durch das Testen von Triplikaten von negativen und stark negativen sowie schwach, mittel und stark positiven Proben bestimmt. Die Testungen wurden an 5 verschiedenen Tagen von 6 Anwendern mit 3 unabhängigen Chargen des NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Tests an 3 verschiedenen Standorten durchgeführt.

Der NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Test zeigte eine akzeptable Wiederholbarkeit und Reproduzierbarkeit. Die negativen und positiven Werte wurden in >99% der Fälle richtig bestimmt.

15. Referenzen

- Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2019; 17:181-192.
- Su S, Wong G, Shi W, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol* 2016;24:490-502.
- Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. *Adv Virus Res* 2011; 81:85-164.
- Murphy, B.R., and R.G. Webster, 1996. Orthomyxoviruses, pp.1397-1445. In: *Fields, Virology*, 3rd edition, B.N. Fields, D.M. Knipe, P.M. Howley, et al. (eds.), Lippincott-Raven, Philadelphia.
- Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 4th Edition. U.S. Department of Health and Human Services, CDC, NIH, Washington, DC (1999).
- CDC website: <http://www.cdc.gov/flu/>
- Anne Moscona. Neuraminidase Inhibitors for Influenza, 2005. *The New England Journal of Medicine*, 353 (13):1363-1373.

Rev. 2, 2021-01-18 OM

1. Intended Use

The NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Test is a lateral flow chromatographic immunoassay for the simultaneous qualitative detection of SARS-CoV-2 as well as influenza virus type A and B viral nucleoprotein antigens in human nasal, nasopharyngeal or oropharyngeal specimens (see section 12 'Limitations'). This test is intended for use as an aid in the diagnosis of infections with SARS-CoV-2 as well as influenza virus type A and B. Note that the concentration of viral nucleoprotein antigens may vary in the course of the disease and might fall below the detection limit of the test. Possible infectiousness of test subjects cannot be ruled out based on negative test results. The test procedure is not automated and requires no special training or qualification. The NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Test is designed for professional use only.

2. Introduction and Clinical Significance

COVID-19 (Corona Virus Disease) is the infectious disease caused by the recently discovered coronavirus SARS-CoV-2. The most common symptoms of COVID-19 are fever, dry cough, fatigue, sputum production, shortness of breath, sore throat and headache. Some patients may have myalgia, chills, nausea, nasal congestion and diarrhoea. These symptoms begin gradually and are mild in most of the cases. Some people become infected but do not develop any symptoms and do not feel unwell. Most people (about 80%) recover from the disease without special treatment. Approximately one in six people who get infected with COVID-19 becomes seriously ill and develops difficulty breathing. Elderly people, and those with pre-existing conditions, such as high blood pressure, heart problems or diabetes, are more likely to develop serious illness. COVID-19 is transmitted via respiratory droplets that are exhaled by infected people via coughing, sneezing or talking. Most estimates of the incubation period for COVID-19 range from 1 to 14 days, during which people might already be infectious without showing disease symptoms.

Influenza is a highly contagious viral infection of the upper respiratory tract which is characterised by antigen variability, seasonality and the impact on the general population. Of the two main types (A and B) of influenza viruses, influenza A subtypes are differentiated by the antigen variability of surface glycoproteins (haemagglutinin and neuraminidase). The influenza A virus is the most prevalent and is associated with the most serious epidemics. Influenza can cause severe complications such as bronchitis or pneumonia, particularly in children, the elderly or those with chronic respiratory diseases. However, it most commonly occurs as a mild viral infection transmitted by respiratory secretions through sneezing or coughing. There are many other viral infections that can mimic influenza symptoms, making laboratory tests necessary to distinguish it from other acute respiratory infections.

With a sensitivity and specificity of almost 100%, RT-PCR is the gold standard of laboratory diagnostics. However, as a laboratory method, it does not allow immediate diagnosis and requires qualified personnel and expensive laboratory equipment. Antiviral influenza drugs, which have been available since the late 1990s, are most effective if administered soon after the onset of the illness (within 48

hours). Rapid tests for the detection of influenza antigens can therefore enable successful antiviral therapy to be carried out in good time, thereby improving patient healthcare and reducing health costs.

3. Test Principle

The NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Test is a lateral flow chromatographic immunoassay for the qualitative detection of SARS-CoV-2 as well as influenza virus type A and B viral nucleoprotein antigens in human nasal, nasopharyngeal or oropharyngeal specimens.

The NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Test contains two internal test strips (left side of the test cassette: COVID-19 Ag Test; right side of the test cassette: Influenza A/B Test).

Anti-SARS-CoV-2 antibodies are immobilised in the test line region 'T' of the membrane. Anti-influenza virus type A and B antibodies are immobilised in the test line regions 'A' and 'B', respectively, of the membrane. A specimen is added to an extraction tube containing buffer in order to release SARS-CoV-2 as well as influenza virus type A and B viral nucleoprotein antigens. During the test, extracted antigens, if present in the specimen, bind to anti-SARS-CoV-2 antibodies and/or anti-influenza virus type A and/or B antibodies conjugated to coloured particles and precoated onto the sample pad of the test cassette. The mixture then migrates along the membrane chromatographically by capillary action and interacts with the reagents on the membrane. The complexes are then captured by anti-SARS-CoV-2 antibodies as well as by anti-influenza virus type A and B antibodies in the test line regions 'T' as well as 'A' and 'B', respectively. Excess coloured particles are captured in each control line region 'C'. The presence of a coloured line in the test line region 'T' and/or 'A' and/or 'B' indicates a positive result. The absence of a coloured line in the test line region 'T' and/or 'A' and/or 'B' indicates a negative result.

The formation of a coloured line in each control line region 'C' serves as a procedural control, indicating that the proper volume of specimen has been added and membrane wicking has occurred.

4. Reagents and Materials Supplied

- 20 NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus test cassettes
- Additional material provided according to 93/42/EEC:
Due to possible supply shortages of COVID-19 related accessory medical products, the swab manufacturer might change. Therefore, the supplied swabs are from one of the manufacturers listed below.

a) 20 sterile swabs, CE 0197



Jiangsu Changfeng Medical Industry Co., Ltd
Touqiao Town, Guangling District, Yangzhou,
Jiangsu 225109 China (authorised EU
representative Llns Service & Consulting GmbH,
Obere Seegasse 34/2, 69124 Heidelberg,
Germany)

b) 20 sterile swabs, CE 0197



Jiangsu Rongye Technology Co., LTD, Touqiao
Town, Yangzhou City, Jiangsu Province, China
(authorised EU representative Riomavix S.L., Calle
de Almansa 55, 1D, Madrid 28039 Spain)

c) 20 sterile swabs, CE 0197



CITOTEST LABWARE MANUFACTURING CO., LTD
No.48, Xinxiu Road, Haimen, Jiangsu province
(authorised EU representative WellKang Ltd,
Enterprise Hub, NW Business Complex,
1 Beraghmore Rd., Derry, BT48 8SE, Northern
Ireland)

- 20 extraction tubes incl. dropper caps
- 20 buffer ampoules for single use (300 µL each)*
- 1 reagent holder
- 1 package insert

*Buffer containing the following preservative: ProClin™ 300:
<0.03%.

The detergents contained in the buffer lyse and neutralise the virus.

No hazard labelling is required according to Regulation (EC) № 1272/2008 CLP. Concentrations are below exemption threshold.

5. Additional Materials Required

- Timer

6. Storage & Stability

Test kits should be stored at 2-30°C until the indicated expiry date. Test cassettes are stable until the expiry date printed on the foil pouches. Test cassettes must remain in the sealed foil pouches until use. Do not freeze the test kit. Do not use tests beyond the expiry date indicated on the packaging. Care should be taken to protect test kit components from contamination. Do not use test kit components if there is evidence of microbial contamination or precipitation. Biological contamination of dispensing equipment, containers or reagents can lead to inaccurate results.

7. Warnings and Precautions

- For professional *in-vitro* diagnostic use only.
- Carefully read through the test procedure prior to testing.
- Do not use the test beyond the expiration date indicated on the packaging.
- Do not use test kit components if the primary packaging is damaged.
- Tests are for single use only.
- Do not add specimens to the reaction area (result area).
- In order to avoid contamination, do not touch the reaction area (result area).
- Avoid cross-contamination of specimens by using a new extraction tube for each specimen obtained.
- Do not substitute or mix components from different test kits.
- Do not use the buffer if it is discoloured or turbid. Discolouration or turbidity may be a sign of microbial contamination.
- Do not eat, drink or smoke in the area where specimens and test kits are handled.
- Wear appropriate personal protective equipment, such as face mask, isolation gown, gloves and eye protection during specimen collection, preparation and test procedure.
- Handle all specimens as if they contain infectious agents. Observe established precautions for microbiological risks throughout all procedures and standard guidelines for the appropriate disposal of specimens.

- Further specimen processing and patient management should follow local guidelines and regulations.
- The test kit contains products of animal origin. Certified knowledge of the origin and/or sanitary state of the animals does not completely guarantee the absence of transmissible pathogenic agents. It is therefore recommended that these products be treated as potentially infectious and handled in accordance with usual safety precautions (e.g., do not ingest or inhale).
- Temperature can adversely affect test results.
- Used testing materials should be disposed of according to local regulations.

8. Specimen Collection and Preparation

Nasal specimen:

- It is important to obtain as much secretion as possible. Insert the swab into the nostril.
- Gently push the swab until resistance is met at the level of the turbinate (up to 2.5 cm into the nostril).
- Rotate the swab 5 times against nasal wall to ensure that both mucus and cells are collected.
- Slowly withdraw the swab while continuing to rotate it.
- Repeat this process for the other nostril using the same swab in order to ensure that sufficient specimen volume is collected from both nasal cavities.

Nasopharyngeal specimen:

- Insert the swab into the nostril, parallel to the palate (not upwards) until resistance is encountered or the distance is equivalent to that from the ear to the nostril of the patient, indicating contact with the nasopharynx.
- Gently rub and roll the swab. Leave swab in place for several seconds to absorb secretions.
- Slowly remove the swab while rotating it. Specimens can be collected from both nostrils using the same swab, but it is not necessary to collect specimens from both sides if the tip is saturated with fluid from the first collection.

Oropharyngeal specimen:

- Gently insert a sterile swab into the pharynx and collect secretions by brushing the swab several times against the reddened posterior pharyngeal wall and both tonsillar pillars. Avoid touching the tongue, teeth and gums.

Note:

- Use only synthetic fibre swabs with plastic shafts. Do not use calcium alginate swabs or swabs with wooden shafts, as they may contain substances that inactivate some viruses and inhibit further testing.
- Swab specimens should be tested immediately after collection. Use freshly collected specimens for best test performance. If the test cannot be carried out immediately after specimen collection, the swab can be stored for up to a maximum of one hour in a clean, dry and sealed tube.
- Do not use specimens that are obviously contaminated with blood, as it may interfere with the flow of specimens and lead to inaccurate test results.

9. Test Procedure

Bring tests, specimens, buffer and/or controls to room temperature (15-30°C) prior to testing.

1. Place a clean extraction tube labeled with the patient or control identification into the designated area of the reagent holder.



2. Detach one buffer ampoule.

3. Open the ampoule by twisting the tip off.



4. Hold the buffer ampoule vertically over the tube to ensure that the entire buffer solution flows into the bottom part. Squeeze the buffer ampoule and add the entire buffer solution to the extraction tube without touching the edge of the tube.



5. Insert the swab with the collected specimen into the tube. Swirl the swab and squeeze it at least 5 times by compressing the wall of the extraction tube against the swab to extract the antigens contained in the swab.

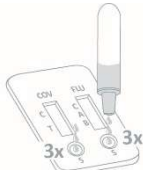


6. Remove the swab, pressing it firmly against the wall of the tube to release as much liquid as possible. Dispose of the swab in accordance with guidelines for the handling of infectious agents.



Note: If the dropper cap is attached, the extracted specimen can be stored in the extraction tube for up to a maximum of 1 hour until the removal of the test cassette from its foil pouch.

7. Remove the test cassette from the foil pouch and use it as soon as possible. The best results will be obtained if the test is performed immediately after opening the foil pouch. Label the test cassette with the patient or control identification.



8. Place the test cassette on a clean and level surface.

9. Attach a dropper cap to the extraction tube, invert the tube and transfer 3 drops (approximately 60 µL) of the extracted solution to each specimen well (S) of the test cassette.



10. Start the timer.

11. Wait for the coloured line(s) to appear. Read the test result after 15 minutes. Do not interpret the result after more than 20 minutes.

15 min

10. Result Interpretation

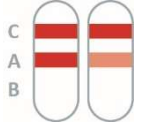
Positive for COVID-19 Ag:

A coloured line develops in the control line region 'C' and another coloured line develops in the test line region 'T'.



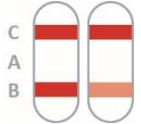
Positive for influenza virus type A:

A coloured line develops in the control line region 'C' and another coloured line develops in the test line region 'A'.



Positive for influenza virus type B:

A coloured line develops in the control line region 'C' and another coloured line develops in the test line region 'B'.

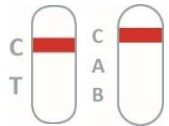


Note: A combination of positive results for various parameters is possible.

Note: The colour intensity in the test line region 'T', 'A' or 'B' may vary depending on the concentration of SARS-CoV-2 as well as influenza virus type A and B viral nucleoprotein antigens in the specimen. Any shade of colour in the test line region 'T', 'A' or 'B' should be considered a positive result. Note that this is a qualitative test only and it cannot determine the analyte concentration in the specimen.

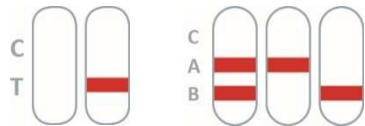
Negative:

A coloured line develops in each control line region 'C'. No lines develop in the test line regions 'T', 'A' and 'B'.



Invalid

The control line 'C' fails to appear. Results from any test which has not produced a control line at the specified reading time must be discarded. Please review the procedure and repeat the test with a new test cassette. If the problem persists, discontinue using the test kit immediately and contact your distributor.



Insufficient specimen volume, incorrect operating procedure or expired tests are the most likely reasons for control line failure.

11. Quality Control

An internal procedural control is included in the test cassette:

A coloured line developing in each control line region 'C' is considered an internal procedural control. It confirms sufficient specimen volume, adequate membrane wicking and correct procedural technique.

Good laboratory practice (GLP) recommends the use of external control materials to ensure proper test kit performance.

12. Limitations

- The NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Test is for professional *in-vitro* diagnostic use only. The test should be used for the qualitative detection of SARS-CoV-2 as well as influenza virus type A and B viral nucleoprotein antigens in human nasal, nasopharyngeal or oropharyngeal specimens only. Neither the quantitative value nor the rate of increase/decrease in the concentration of SARS-CoV-2 as well as influenza virus type A and B viral nucleoprotein antigens can be determined with this qualitative test.
- The NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Test only detects the presence of SARS-CoV-2 as well as influenza virus type A and B viral nucleoprotein antigens in specimens and should not be used as the sole criterion for a diagnosis of COVID-19 and influenza A or B.
- Both viable and non-viable SARS-CoV-2 viruses as well as influenza viruses type A and B can be detected using the NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Test.
- The sections 'Specimen Collection and Preparation' as well as 'Test Procedure' must be followed closely while testing. Failure to follow them may lead to inaccurate test results because the antigen concentration in the swab is highly dependent on the correct procedure.
- As with all diagnostic tests, all results should be interpreted in conjunction with other clinical information available to the physician.
- In the course of SARS-CoV-2 or influenza A or B infection, the concentration of viral nucleoprotein antigens may fall below the detection limit of the test.
- If the test result is negative and clinical symptoms persist, additional testing using other clinical methods is recommended. A negative result does not at any time preclude the possibility of a SARS-CoV-2 or influenza A or B infection and should be confirmed via molecular assay.
- Additional testing is required to differentiate any specific influenza virus A and B subtypes or strains in consultation with state or local public health departments.
- Monoclonal antibodies may fail to detect or detect with less sensitivity influenza A virus antigens that have undergone minor amino acid changes in the target epitope region.
- Individuals who received nasally administered influenza A vaccine may have positive test results for up to three days after vaccination.
- Positive results do not preclude co-infections with other pathogens.
- Children tend to shed influenza virus more abundantly and for longer periods of time than adults. Therefore, testing specimens from adults may often yield lower sensitivity than testing specimens from children.
- Positive and negative predictive values are highly dependent on prevalence. The local prevalence should be taken into consideration when interpreting diagnostic test results.

13. Expected Values

SARS-CoV-2 viral particles are normally present in the respiratory tracts of COVID-19 patients. A positive test result can indicate an acute infection. Virus concentrations in nasal, nasopharyngeal or oropharyngeal swab specimens may vary in the course of the disease and might fall below the detection limit of rapid tests, even though patients are still showing

symptoms. Conversely, the virus might continue to be detectable over long periods of time even in convalescent patients. Possible infectiousness of test subjects cannot be ruled out based on negative test results.

On average, 3 to 10% of unvaccinated adults get infected with influenza each year (the number of infections varies significantly depending on the currently most prevalent strains). A positive rapid test result can indicate the presence of influenza virus type A and/or B viral nucleoprotein antigens in the specimen material, suggesting an acute infection with influenza A and/or B. Since patients might also acquire co-infections with other severe respiratory diseases, additional testing for other viral and bacterial infectious agents is recommended.

14. Performance Characteristics

Clinical performance

Diagnostic sensitivity and specificity

The NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Test was evaluated with clinical nasal swab specimens whose status was confirmed using RT-PCR.

The results are presented in the following tables.

		NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Test			
		Influenza A	Influenza B	SARS-CoV-2	
RT-PCR	No. of specimens				
Influenza A	Positive	42	38+/4-	0+/42-	0+/42-
Influenza B	Positive	18	0+/18-	16+/2-	0+/18-
SARS-CoV-2	Positive	102	0+/102-	0+/102-	99+/3-
SARS-CoV-2 + Influenza A/B	Negative	571	4+/567-	4+/567-	2+/569-

The NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Test showed no cross-reactivity between the parameters with the clinical specimens.

NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Test (COVID-19 Ag)	RT-PCR			
	Positive	Negative	Total	
	Positive	99	2	101
	Negative	3	629	632
Total	102	631	733	

Diagnostic sensitivity: 97.06% (91.71% - 98.99%)*

Diagnostic specificity: 99.68% (98.85% - 99.91%)*

Overall agreement: 99.32% (98.41% - 99.71%)*

*95% confidence interval

NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Test (Influenza A)	RT-PCR			
	Positive	Negative	Total	
	Positive	38	4	42
	Negative	4	687	691
Total	42	691	733	

Diagnostic sensitivity: 90.48% (77.93% - 96.23%)*

Diagnostic specificity: 99.42% (98.52% - 99.77%)*

Overall agreement: 98.91% (97.86% - 99.45%)*

*95% confidence interval

NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Test (Influenza B)	RT-PCR		
	Positive	Negative	Total
	Positive	16	4
Negative	2	711	713
Total	18	715	733

Diagnostic sensitivity: 88.89% (67.20% - 96.90%)*

Diagnostic specificity: 99.44% (98.57% - 99.78%)*

Overall agreement: 99.18% (98.23% - 99.45%)*

*95% confidence interval

Analytical performance

Analytical sensitivity study (detection limit)

The 95% detection limit of the NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Test for SARS-CoV-2 is 75.5 TCID₅₀/mL and was determined via dilution of inactivated SARS-CoV-2 virus.

Concentrations determined as the 95% detection limit for each influenza A/B strain tested are listed below:

Influenza A: Brisbane/59/2007 (H1N1), 1.32 × 10³ TCID₅₀/mL

Influenza A: Hong Kong/4801/2014 (H3N2), 5.68 × 10² TCID₅₀/mL

Influenza B: Brisbane/60/2008, 1.54 × 10³ TCID₅₀/mL

Influenza B: Phuket/3073/2013, 2.18 × 10³ TCID₅₀/mL

Measuring range

No prozone effect was observed when testing inactivated SARS-CoV-2 viruses (up to 1.51 × 10⁶ TCID₅₀/mL) and the following inactivated Influenza strains: H1N1 (2.64 × 10⁶ TCID₅₀/mL), H3N2 (1.136 × 10⁶ TCID₅₀/mL), B/Brisbane/60/2008 (3.08 × 10⁶ TCID₅₀/mL), B/Phuket/3073/2013 (1.136 × 10⁶ TCID₅₀/mL).

Analytical reactivity

The human, avian or other animal-derived influenza A and B virus strains listed below have been tested and showed a positive reaction with the NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Test.

Strains
SARS-CoV-2
A/Brisbane/59/2007 (H1N1)
A/New Caledonia/20/1999 (H1N1)
A/PR/8/34 (H1N1)
A/Solomon Islands/03/2006 (H1N1)
A/California/07/2009 (H1N1pdm)
A/Canada/6294/2009 (H1N1pdm)
A/Brisbane/10/2007 (H3N2)
A/HK/8/68 (H3N2)
A/Texas/50/2012 (H3N2)
A/Victoria/361/2011 (H3N2)
A/Wisconsin/67/2005 (H3N2)
A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)
A/Cambodia/R0405050/2007(08/216) (H5N1)
A/Netherlands/12/2000(07/336)
A/Hongkong/1073/1999(08/208)
A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019
A/Hong Kong/2671/2019
B/Brisbane/60/2008

Strains
B/Malaysia/2506/2004
B/Massachusetts/2/2012
B/Phuket/3073/2013
B/Texas/6/2011
B/Wisconsin/1/2010
B/Yamagata/16/1988
B/Washington/02/2019

Interfering substances

The following substances, normally present in respiratory specimens or artificially introduced into the respiratory tract, were evaluated at the concentrations listed below. All substances were mixed with a 1/20000 SARS-CoV-2 virus dilution (1.51 × 10⁶ TCID₅₀/mL) and showed no interference with the NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Test.

Substance	Concentration
Zanamivir	5 mg/mL
Oseltamivir	10 mg/mL
Artemether/Lumefantrine	50 µM
Doxycycline hyclate	70 µM
Quinine	150 µM
Lamivudine	1 mg/mL
Ribavirin	1 mg/mL
Daclatasvir	1 mg/mL
Mucin from bovine submaxillary glands, type I-S	100 µg/mL
EDTA-anticoagulated human blood	5% (v/v)
Biotin	100 µg/mL
Neosynephrin® (phenylephrine)	10% (v/v)
Afrin® Nasal Spray (oxymetazoline)	10% (v/v)
Saline nasal spray	10% (v/v)
homeopathic Zicam® Allergy Relief Nasal Gel	5% (v/v)
Sodium cromoglycate	20 mg/mL
Olopatadine hydrochloride	10 mg/mL
Paracetamol	199 µM
Acetylsalicylic acid	3.62 mM
Ibuprofen	2.425 mM
Mupirocin	10 mg/mL
Tobramycin	5 µg/mL
Erythromycin	81.6 µM
Ciprofloxacin	30.2 µM

Cross-reactivity

Specimens spiked with the following pathogens were tested using the NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Test:

Pathogen	Concentration
Influenza A H1N1 virus	6×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Influenza A H3N2 virus	9×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Influenza A H5N1 virus	8×10 ⁴ TCID ₅₀ /mL
Influenza A H7N9 virus	9×10 ⁴ TCID ₅₀ /mL
Influenza B	3×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Adenovirus type 1	3×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Adenovirus type 2	2×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Adenovirus type 3	1×10 ⁶ TCID ₅₀ /mL
Adenovirus type 5	4×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Adenovirus type 7	1×10 ⁶ TCID ₅₀ /mL
Adenovirus type 55	4×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Respiratory syncytial virus type A/B	3×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Human coronavirus 229E	3×10 ⁴ TCID ₅₀ /mL
Human coronavirus OC43	1×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL

Pathogen	Concentration
Human coronavirus NL63	1×10 ⁴ TCID ₅₀ /mL
Human coronavirus HKU1	1×10 ³ ng/mL
MERS-Coronavirus Florida/USA-2/Saudi Arabia.2014	4×10 ⁴ TCID ₅₀ /mL
Parainfluenza virus type 1/2/3/4	1×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Rhinovirus type A16	1×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
<i>Legionella pneumophila</i> Bloomington-2	1×10 ⁵ cells/mL
<i>Legionella pneumophila</i> 82A3105	1×10 ⁵ cells/mL
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> K	1×10 ⁵ cells/mL
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> Erdman	1×10 ⁵ cells/mL
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> HN878	1×10 ⁵ cells/mL
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> CDC1551	1×10 ⁵ cells/mL
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> H37Rv	1×10 ⁵ cells/mL
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 475298 [Maryland (D1) 6B-17]	1×10 ⁵ cells/mL
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 178 [Poland 23F-16]	1×10 ⁵ cells/mL
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 262 [CIP 104340]	1×10 ⁵ cells/mL
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Slovakia 14-10 [29055]	1×10 ⁵ cells/mL
<i>Streptococcus pyogenes</i> T1	1×10 ⁵ cells/mL
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> mutant 22	1×10 ⁵ cells/mL
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> FH strain of Eaton Agent	1×10 ⁵ cells/mL
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> M129-B7	1×10 ⁵ cells/mL

Precision

Repeatability

Repeatability was established by testing 10 replicates of negative, low and medium positive specimens using NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus test lot.

Reproducibility

Reproducibility was established by testing triplicates of negative and high negative, as well as low, medium and high positive specimens. Testing was performed by 6 operators using 3 independent NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus test lots at 3 different sites on 5 separate days.

The NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Test demonstrated acceptable repeatability and reproducibility. The negative and positive values were correctly identified >99% of the time.

15. References

- Cui J, Li F, Shi ZL, Origin and evolution of pathogenic coronaviruses, *Nat Rev Microbiol* 2019; 17:181-192.
- Su S, Wong G, Shi W, et al, Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses, *Trends Microbiol* 2016;24:490-502.
- Weiss SR, Leibowitz JL, Coronavirus pathogenesis, *Adv Virus Res* 2011; 81:85-164.
- Murphy, B.R., and R.G. Webster, 1996, Orthomyxoviruses, pp.1397-1445. In: Fields, Virology, 3rd edition, B.N. Fields, D.M. Knipe, P.M. Howley, et al. (eds.), Lippincott-Raven, Philadelphia.
- Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 4th Edition. U.S. Department of Health and Human Services, CDC, NIH, Washington, DC (1999).
- CDC website: <http://www.cdc.gov/flu/>
- Anne Moscona. Neuraminidase Inhibitors for Influenza, 2005. *The New England Journal of Medicine*, 353 (13):1363-1373.

Rev. 2, 2021-01-18 OM

1. Domaine d'application

Le test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus est un immunodosage chromatographique à flux latéral pour la détection qualitative des antigènes nucléoprotéiques viraux du SARS-CoV-2 et du virus de la grippe de type A et B dans des échantillons humains nasaux, nasopharyngés ou oropharyngés (voir chapitre 12 « Limites du test »). Le test est une aide au diagnostic des infections au SARS-CoV-2 et au virus de la grippe de type A et de type B. Il est à noter que la concentration des antigènes nucléoprotéiques viraux varie au cours de la maladie et peut tomber en-dessous du seuil de détection du test. Une éventuelle infectiosité des sujets testés ne peut être exclue sur la base de résultats de tests négatifs. La procédure de test n'est pas automatisée et ne nécessite aucune formation ou qualification particulière. Le test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus est réservé à un usage professionnel.

2. Introduction et signification clinique

La COVID-19 (Corona Virus Disease) est une maladie infectieuse causée par le coronavirus SARS-CoV-2 récemment découvert. Les symptômes les plus courants de la COVID-19 sont : fièvre, toux sèche, fatigue, expectoration, dyspnée, ainsi que mal de gorge et migraine. Certains patients peuvent souffrir de douleurs musculaires, de frissons, de nausées, de congestion nasale et de diarrhée. Ces symptômes s'installent progressivement et sont bénins dans la plupart des cas. Certaines personnes contractent l'infection, mais ne présentent aucun symptôme et ne se sentent pas malades. La plupart des personnes (environ 80 %) se remettent de la maladie sans traitement spécifique. Environ une personne sur six infectée par la COVID-19 tombe gravement malade et développe des difficultés respiratoires. Les personnes âgées, et celles souffrant d'affections préexistantes, telles que l'hypertension artérielle, les problèmes cardiaques ou le diabète, sont plus susceptibles de développer une forme sévère de la maladie.

La COVID-19 est transmise via des gouttelettes respiratoires expulsées par les personnes infectées lorsqu'elles éternuent, toussent ou parlent. La période d'incubation de la COVID-19 est estimée de 1 à 14 jours, période pendant laquelle les personnes peuvent déjà être contagieuses sans présenter de symptômes de la maladie.

La grippe est une infection virale hautement contagieuse des voies respiratoires supérieures, caractérisée par sa variabilité antigénique, sa saisonnalité et son impact sur la population. Parmi les deux principaux types de virus de la grippe (A et B), les sous-types de la grippe A se différencient par la variabilité antigénique des glycoprotéines de surface (hémagglutinine et neuraminidase). Le virus grippal de type A est le plus répandu et est associé aux épidémies les plus graves. La grippe peut entraîner des complications graves, comme une bronchite et une pneumonie, en particulier chez les enfants, les personnes âgées et les patients souffrant de maladies respiratoires chroniques. Elle se traduit néanmoins le plus souvent par une infection virale bénigne, transmise par les sécrétions respiratoires émises lors de la toux et des éternuements. Comme de nombreuses autres infections virales présentent des symptômes de type grippal, des tests de laboratoire sont nécessaires pour différencier la grippe d'autres infections respiratoires aiguës.

La référence en matière de diagnostic en laboratoire est la RT-PCR, avec une sensibilité et une spécificité de près de 100 %. Toutefois, comme il s'agit d'une méthode de laboratoire, elle ne permet pas de diagnostic immédiat et requiert du personnel qualifié, ainsi que du matériel de laboratoire onéreux. Les médicaments antiviraux contre la grippe, disponibles depuis la fin des années 1990, sont cependant le plus efficace lorsqu'ils sont administrés tôt après l'apparition de la maladie (dans les 48 heures). Les tests rapides de détection des antigènes de la grippe pourraient donc permettre de mener à bien une thérapie antivirale en temps voulu, pour améliorer ainsi les soins aux patients et réduire les dépenses de santé.

3. Principe du test

Le test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus est un immunodosage chromatographique à flux latéral pour la détection qualitative des antigènes nucléoprotéiques viraux du SARS-CoV-2 et du virus de la grippe de type A et B dans des échantillons humains nasaux, nasopharyngés ou oropharyngés. Le test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus contient deux bandelettes de test internes (côté gauche de la cassette : Test COVID-19 Ag, côté droit de la cassette : Test Influenza A/B).

Les anticorps anti-SARS-CoV-2 sont immobilisés sur la zone de test « T » de la membrane. Les anticorps anti-virus de la grippe de type A et de type B sont immobilisés sur les zones de test respectives « A » et « B » de la membrane. Un échantillon est placé dans un tube d'extraction avec un tampon pour libérer les antigènes nucléoprotéiques viraux du SARS-CoV-2 et du virus de la grippe de type A et de type B. Pendant le test, les antigènes extraits, s'ils sont présents dans l'échantillon, se lient aux anticorps anti-SARS-CoV-2 et/ou anti-virus de la grippe de type A et/ou B qui sont conjugués à des particules colorées et immobilisés sur la zone de dépôt de l'échantillon de la cassette. Le mélange migre ensuite par capillarité chromatographique le long de la membrane et réagit avec les réactifs sur la membrane. Les complexes sont ensuite immobilisés par des anticorps anti-SARS-CoV-2 et anti-virus de la grippe de type A et B dans les zones de test « T », ainsi que « A » et « B ». Les particules colorées excédentaires sont immobilisées dans les zones de contrôle (C) respectives. La présence d'une ligne colorée dans la zone de test « T » et/ou « A » et/ou « B » indique un résultat positif. L'absence d'une ligne colorée dans la zone de test « T » et/ou « A » et/ou « B » indique un résultat négatif.

L'apparition d'une ligne colorée dans la zone de contrôle « C » sert de procédure de contrôle et indique qu'un volume suffisant d'échantillon a été ajouté et que la membrane a été suffisamment imbibée.

4. Matériel fourni

- 20 cassettes NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus
- Matériel fourni selon 93/42/CEE :

En raison d'éventuelles pénuries de produits médicaux accessoires en lien avec la COVID-19, le fabricant de l'écouvillon est susceptible de changer. Par conséquent, les écouvillons fournis proviennent de l'un des fabricants énumérés ci-dessous.

a) 20 écouvillons stériles, CE 0197

Jiangsu Changfeng Medical Industry Co., Ltd
Touqiao Town, Guangling District, Yangzhou,



Jiangsu 225109 China (Représentant UE autorisé
Llins Service & Consulting GmbH, Obere Seegasse
34/2, 69124 Heidelberg, Germany)

b) 20 écouvillons stériles, CE 0197



Jiangsu Rongye Technology Co., LTD, Touqiao
Town, Yangzhou City, Jiangsu Province, China
(Représentant UE autorisé Riomavix S.L., Calle de
Almansa 55, 1D, Madrid 28039 Spain)

c) 20 écouvillons stériles, CE 0197



CITOTEST LABWARE MANUFACTURING CO., LTD
No.48, Xinxu Road, Haimen, Jiangsu province
(Représentant UE autorisé WellKang Ltd,
Enterprise Hub, NW Business Complex,
1 Beraghmore Rd., Derry, BT48 8SE, Northern
Ireland)

- 20 tubes d'extraction avec bouchons compte-gouttes
- 20 ampoules de solution tampon « Buffer » à usage unique (300 µL chacune)*
- 1 support pour tube de réactif
- 1 notice d'utilisation

*La solution tampon contient le conservateur suivant :
ProClin™ 300: <0,03%.

Les détergents contenus dans le tampon lysent et
neutralisent le virus.

Selon le règlement européen n° 1272/2008, le CLP, aucun
étiquetage de danger n'est requis. Les concentrations sont
inférieures au seuil fixé.

5. Matériel supplémentaire nécessaire

- Chronomètre

6. Conservation et stockage des réactifs

Les kits de test doivent être conservés entre 2°C et 30°C jusqu'à
la date de péremption indiquée. Les cassettes sont stables
jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'emballage. La
cassette de test doit rester dans son emballage fermé jusqu'à
son utilisation. Ne pas congeler les kits de test. Ne pas utiliser
les tests après la date de péremption figurant sur l'emballage.
Veiller à ce que les composants du kit de test soient protégés
de toute contamination. Ne pas utiliser les composants du kit
de test s'ils présentent des signes de contamination
microbienne ou de précipitation. La contamination biologique
des doseurs, récipients et réactifs peut entraîner des résultats
erronés.

7. Avertissement et précautions

- Test réservé au diagnostic *in-vitro* professionnel.
- Lire attentivement la notice d'utilisation complète avant de
réaliser le test.
- Ne pas utiliser le test après la date de péremption figurant sur
l'emballage.
- Ne pas utiliser les composants du kit de test si l'emballage
primaire est endommagé.
- Tests à usage unique.
- Ne pas déposer d'échantillon sur la zone réactive (fenêtre de
lecture des résultats).
- Ne pas toucher la zone réactive (fenêtre de lecture des
résultats) afin d'éviter toute contamination.

- Pour éviter toute contamination croisée, un tube d'extraction
dédié doit être utilisé pour chaque échantillon.
- Ne pas interchanger ou mélanger les composants de
différents kits.
- Ne pas utiliser le tampon s'il présente une décoloration ou
une turbidité. Une décoloration ou une turbidité peut être un
signe de contamination microbienne.
- Ne pas manger, boire ou fumer dans la zone de manipulation
des échantillons et des kits de test.
- Lors du prélèvement des échantillons, de la préparation et de
l'exécution du test, porter des équipements de protection
individuelle : masque, blouse, gants et lunettes de protection.
- Manipuler tous les échantillons comme de potentiels
composants infectieux. Respecter les précautions relatives
aux risques microbiologiques pendant les manipulations,
ainsi que les directives locales en vigueur concernant
l'élimination des déchets.
- Le traitement ultérieur des échantillons et la prise en charge
des patients doivent être effectués conformément aux
directives et réglementations locales.
- Ce test contient des produits d'origine animale. La
certification concernant l'origine et/ou l'état sanitaire des
animaux ne garantit pas l'absence totale d'agents
pathogènes transmissibles. Tous les produits utilisés pour ce
test doivent être considérés comme des matières
potentiellement infectieuses et sont à manipuler en
appliquant les mesures de protection nécessaires (par ex.
éviter d'avaler ou d'inhaler).
- La température peut influencer les résultats du test.
- Le matériel utilisé pour la réalisation des tests doit être
éliminé selon les directives locales en vigueur.

8. Recueil, préparation et conservation des prélèvements

Prélèvement nasal :

- Il est important d'obtenir le plus de sécrétion possible.
Insérez l'écouvillon dans la narine.
- Pousser doucement l'écouvillon jusqu'à ce qu'une résistance
soit rencontrée au niveau du cornet (jusqu'à 2,5 cm dans la
narine).
- Faire pivoter l'écouvillon 5 fois contre la paroi nasale pour
s'assurer que le mucus et les cellules sont collectés.
- Retirer lentement l'écouvillon tout en continuant à le faire
tourner.
- Répéter ce processus pour l'autre narine en utilisant le même
écouvillon afin de s'assurer qu'un volume suffisant
d'échantillon soit prélevé dans les deux fosses nasales.

Prélèvement nasopharyngé :

- Insérer l'écouvillon dans la narine, parallèlement au palais
(pas vers le haut) jusqu'à rencontrer une résistance ou que la
distance soit équivalente à celle de l'oreille à la narine du
patient, ce qui indique un contact avec le nasopharynx.
- Frotter et faire tourner doucement l'écouvillon. Laisser
l'écouvillon en place pendant plusieurs secondes pour
absorber les sécrétions.
- Retirer lentement l'écouvillon en le faisant tourner. Les
prélèvements peuvent être effectués dans les deux narines à
l'aide du même écouvillon, mais il n'est pas nécessaire
d'effectuer un prélèvement des deux côtés, si l'extrémité de
l'écouvillon est saturée de liquide après le premier
prélèvement.

Prélèvement oropharyngé :

- Insérer doucement un écouvillon stérile dans le pharynx et recueillir les sécrétions en frottant l'écouvillon plusieurs fois contre la paroi postérieure rougie du pharynx et les deux piliers des amygdales. Éviter de toucher la langue, les dents et les gencives.

Remarque :

- Utiliser uniquement des écouvillons en fibres synthétiques avec des tiges en plastique. Ne pas utiliser d'écouvillon en alginate de calcium ou d'écouvillon avec des tiges en bois, car ils peuvent contenir des substances qui inactivent certains virus et empêchent la réalisation d'autres tests.
- Les écouvillons doivent être testés immédiatement après le prélèvement. Utiliser des échantillons fraîchement prélevés pour obtenir les meilleures performances de test. Si le test ne peut être effectué immédiatement après le prélèvement de l'échantillon, l'écouvillon peut être conservé pendant au maximum une heure dans un tube propre, sec et scellé.
- Ne pas utiliser d'échantillons qui sont manifestement contaminés par du sang, car cela peut interférer avec le flux des échantillons et conduire à des résultats de test inexacts.

9. Procédure du test

Amener tous les tests, échantillons, tampons et/ou contrôlés à température ambiante (entre 15°C et 30°C) avant la réalisation du test.

- Placer un tube d'extraction propre, étiqueté avec l'identification du patient ou du contrôle, dans la zone désignée du support pour tube de réactif.



- Détacher une ampoule de solution tampon.

- Ouvrir l'ampoule en tournant son bouchon.

- Tenir l'ampoule de solution à la verticale au-dessus du tube pour s'assurer que toute la solution tampon s'écoule dans la partie inférieure. Presser l'ampoule et ajouter toute la solution tampon dans le tube d'extraction sans en toucher le bord.



- Insérer l'écouvillon avec l'échantillon prélevé dans le tube. Faire tourner l'écouvillon et le presser au moins 5 fois en comprimant la paroi du tube d'extraction contre l'écouvillon pour extraire les antigènes contenus dans l'écouvillon.



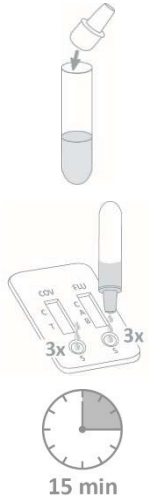
- Retirer l'écouvillon, en le pressant fermement contre la paroi du tube pour en extraire autant de liquide que possible. Éliminer l'écouvillon conformément aux directives relatives à la manipulation des agents infectieux.



Remarque : si le bouchon compte-gouttes est fixé, l'échantillon extrait peut être conservé dans le tube d'extraction pendant au maximum une

heure jusqu'au retrait de la cassette de sa pochette en aluminium.

- Retirer la cassette de son emballage et l'utiliser dès que possible. Les meilleurs résultats sont obtenus si le test est exécuté immédiatement après l'ouverture de l'emballage. Étiqueter la cassette de test avec l'identification du patient ou du contrôle.
- Placer la cassette de test sur une surface propre et plane.
- Fixer un bouchon compte-gouttes sur le tube d'extraction, retourner le tube et déposer 3 gouttes (environ 60 µL) de la solution extraite dans chaque puits de dépôt (S) de la cassette.
- Démarrer le chronomètre.
- Attendre que la/les ligne(s) colorée(s) apparaisse(nt). Interpréter le résultat du test après exactement 15 minutes. Ne plus interpréter de résultats après plus de 20 minutes.



10. Interprétation des résultats

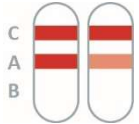
Positif COVID-19 Ag :

Une ligne de couleur apparaît dans la zone de contrôle « C » et une autre ligne de couleur apparaît dans la zone de test « T ».



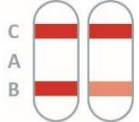
Positif au virus de la grippe de type A :

Une ligne de couleur apparaît dans la zone de contrôle « C » et une autre ligne de couleur apparaît dans la zone de test « A ».



Positif au virus de la grippe de type B :

Une ligne de couleur apparaît dans la zone de contrôle « C » et une autre ligne de couleur apparaît dans la zone de test « B ».



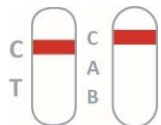
Remarque : Une combinaison de résultats positifs pour différents paramètres est possible.

Remarque :

L'intensité de couleur dans la zone de test « T », « A » ou « B » peut varier en fonction de la concentration des antigènes nucléoprotéiques viraux du SARS-CoV-2 et du virus de la grippe de type A ou B présents dans l'échantillon. Toute apparition de couleur dans la zone de test « T », « A » ou « B » doit être considérée comme un résultat positif. Notez que ce test est uniquement un test qualitatif et qu'il ne peut déterminer la concentration en analytes dans l'échantillon.

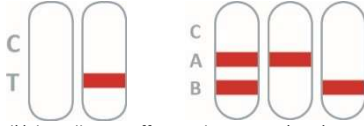
Négatif :

Une ligne colorée apparaît dans la zone de contrôle « C ». Aucune ligne colorée n'apparaît dans la zone de test « T », « A » et « B ».



Non valide :

La ligne de contrôle (C) n'apparaît pas. Les résultats des tests qui n'ont pas formé de ligne de contrôle, après le temps d'évaluation impartit, doivent être rejetés. Contrôler la procédure d'exécution du test et renouveler le test avec une nouvelle cassette. Si le problème persiste, cesser immédiatement d'utiliser le kit de test et contacter votre distributeur.



Un volume d'échantillon insuffisant, des tests périmés ou une procédure incorrecte sont les principales causes d'absence de ligne de contrôle.

11. Contrôle qualité

La cassette contient une procédure de contrôle interne :

Une ligne colorée apparaissant dans chaque zone de contrôle (C) est considérée comme un contrôle interne. Elle confirme que le volume d'échantillon est suffisant, que la manipulation a été effectuée correctement et que la membrane a été suffisamment imbibée.

Les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) recommandent l'utilisation de matériel de contrôle externe afin de vérifier la performance du kit de test.

12. Limites du test

- Le test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus est réservé au diagnostic *in-vitro* professionnel. Le test ne doit être utilisé que pour la détection qualitative des antigènes nucléoprotéiques viraux du SARS-CoV-2 et du virus de la grippe de type A et B dans des échantillons humains nasaux, nasopharyngés ou oropharyngés. Ce test qualitatif ne permet ni de déterminer la valeur quantitative, ni le taux d'augmentation/diminution de la concentration des antigènes nucléoprotéiques viraux du SARS-CoV-2 et du virus de la grippe de type A et B.
- Le test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus ne montre que la présence d'antigènes nucléoprotéiques viraux du SARS-CoV-2 et du virus de la grippe de type A et B dans l'échantillon, et ne doit pas être employé comme seul critère de diagnostic de la COVID-19 et de la grippe A ou B.
- Le test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus permet de détecter les virus viables et non viables du SARS-CoV-2 ainsi que les virus de la grippe de type A et de type B.
- Les chapitres « Recueil, préparation et conservation des prélèvements » et « Procédure du test » doivent être strictement respectés pendant le test. Le non-respect de ces chapitres peut entraîner des résultats incorrects, car la concentration d'antigènes dans l'écouvillon dépend fortement d'une procédure correcte.
- Comme pour tous les tests de diagnostic, tous les résultats doivent être interprétés en lien avec les autres informations cliniques qui sont à la disposition du médecin.
- Au cours d'une infection au SARS-CoV-2 ou à la grippe A ou B, la concentration des antigènes nucléoprotéiques viraux peut être inférieure au seuil de détection du test.
- Si le résultat du test est négatif, mais que les symptômes cliniques persistent, il est recommandé de procéder à des

tests supplémentaires en utilisant d'autres méthodes cliniques. Un résultat négatif n'exclut à aucun moment la possibilité d'une infection au SARS-CoV-2 ou à la grippe A ou B et doit être confirmé par un test moléculaire.

- Des analyses complémentaires en accord avec les autorités sanitaires gouvernementales et locales sont recommandées afin de pouvoir différencier les sous-types Influenza A et Influenza B ou d'autres souches.
- Les anticorps monoclonaux peuvent ne pas détecter ou détecter avec moins de sensibilité les antigènes du virus de l'Influenza A qui ont subi une modification mineure des acides aminés dans la région épitope ciblée.
- Les échantillons des individus ayant reçu un vaccin contre l'Influenza A administré par voie nasale peuvent donner des résultats positifs jusqu'à 3 jours après la vaccination.
- Des résultats positifs n'excluent pas les co-infections avec d'autres agents pathogènes.
- En règle générale, l'excrétion virale est plus importante et plus longue chez les enfants que chez les adultes. C'est pour cette raison que les échantillons des adultes sont souvent moins sensibles que ceux des enfants.
- Les valeurs prédictives positives et négatives sont fortement dépendantes de la prévalence. La prévalence locale doit être prise en considération lors de l'interprétation des résultats des tests de diagnostic.

13. Valeurs attendues

Des particules virales du SARS-CoV-2 sont normalement présentes dans les voies respiratoires des patients atteints de la COVID-19. Un résultat de test positif peut indiquer une infection aiguë. Les concentrations de virus dans les prélèvements nasaux, nasopharyngés ou oropharyngés peuvent varier au cours de la maladie et tomber en-dessous du seuil de détection des tests rapides, même si les patients présentent toujours des symptômes. Inversement, le virus peut continuer à être détecté sur de longues périodes, même chez des patients convalescents. Une éventuelle infectiosité des sujets testés ne peut être exclue sur la base de résultats de tests négatifs.

Chaque année, 3 à 10 % des adultes non vaccinés sont infectés par la grippe (le nombre d'infections varie fortement en fonction des souches actuellement les plus répandues). Un résultat positif au test rapide peut indiquer la présence d'antigènes nucléoprotéiques viraux des virus de la grippe de type A et/ou de type B dans l'échantillon, ce qui indique une infection aiguë par le virus de la grippe de type A et/ou de type B. Comme les patients peuvent également contracter des co-infections avec d'autres maladies respiratoires graves, il est recommandé de procéder à des tests supplémentaires pour détecter d'autres agents pathogènes viraux et bactériens.

14. Performances du test**Performances cliniques****Sensibilité et spécificité diagnostiques**

Le test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus a été évalué avec des échantillons cliniques nasaux sur écouvillon dont le statut a été confirmé par RT-PCR.

Les résultats sont présentés dans les tableaux suivants :

		NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Test			
RT-PCR		Nbre échantillons	Influenza A	Influenza B	SARS-CoV-2
Influenza A	Positif	42	38+/4-	0+/42-	0+/42-
Influenza B	Positif	18	0+/18-	16+/2-	0+/18-
SARS-CoV-2	Positif	102	0+/102-	0+/102-	99+/3-
SARS-CoV-2 +Influenza A/B	Négatif	571	4+/567-	4+/567-	2+/569-

Le test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus n'a montré aucune réactivité croisée entre les paramètres et les échantillons cliniques.

		RT-PCR		
		Positif	Négatif	Total
NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Test (COVID-19 Ag)	Positif	99	2	101
	Négatif	3	629	632
	Total	102	631	733

Sensibilité diagnostique : 97,06% (91,71% - 98,99%)*

Spécificité diagnostique : 99,68% (98,85% - 99,91%)*

Concordance totale : 99,32% (98,41% - 99,71%)*

*95% intervalle de confiance

		RT-PCR		
		Positif	Négatif	Total
NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Test (Influenza A)	Positif	38	4	42
	Négatif	4	687	691
	Total	42	691	733

Sensibilité diagnostique : 90,48% (77,93% - 96,23%)*

Spécificité diagnostique : 99,42% (98,52% - 99,77%)*

Concordance totale : 98,91% (97,86% - 99,45%)*

*95% intervalle de confiance

		RT-PCR		
		Positif	Négatif	Total
NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Test (Influenza B)	Positif	16	4	20
	Négatif	2	711	713
	Total	18	715	733

Sensibilité diagnostique : 88,89% (67,20% - 96,90%)*

Spécificité diagnostique : 99,44% (98,57% - 99,78%)*

Concordance totale : 99,18% (98,23% - 99,45%)*

*95% intervalle de confiance

Performances analytiques

Étude de sensibilité analytique (seuil de détection)

Le seuil de détection 95% du test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus pour SARS-CoV-2 est de 75,5 TCID₅₀/mL et a été déterminé avec une dilution de virus SARS-CoV-2 inactivé.

Les concentrations déterminées comme seuil de détection de 95 % pour chaque souche de grippe A/B testée sont énumérées ci-dessous :

Influenza A: Brisbane/59/2007 (H1N1), 1,32 × 10³ TCID₅₀/mL

Influenza A: Hong Kong/4801/2014 (H3N2),

5,68 × 10² TCID₅₀/mL

Influenza B: Brisbane/60/2008, 1,54 × 10³ TCID₅₀/mL

Influenza B: Phuket/3073/2013, 2,18 × 10³ TCID₅₀/mL

Plage de mesure

Aucun effet prozone n'a été observé lors de tests de virus SARS-CoV-2 inactivés (jusqu'à 1,51 × 10⁶ TCID₅₀/mL) et des souches Influenza inactivées suivantes :

H1N1 (2,64 × 10⁶ TCID₅₀/mL), H3N2(1,136 × 10⁶ TCID₅₀/mL),

B/Brisbane/60/2008 (3,08 × 10⁶ TCID₅₀/mL),

B/Phuket/3073/2013 (1,136 × 10⁶ TCID₅₀/mL).

Réactivité analytique

Les souches de virus de l'influenza A et B d'origine humaine, aviaire ou animale énumérées ci-dessous ont été testées et ont montré une réaction positive au test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus.

Souches SARS-CoV-2
A/Brisbane/59/2007 (H1N1)
A/New Caledonia/20/1999 (H1N1)
A/PR/8/34 (H1N1)
A/Solomon Islands/03/2006 (H1N1)
A/California/07/2009 (H1N1pdm)
A/Canada/6294/2009 (H1N1pdm)
A/Brisbane/10/2007 (H3N2)
A/HK/8/68 (H3N2)
A/Texas/50/2012 (H3N2)
A/Victoria/361/2011 (H3N2)
A/Wisconsin/67/2005 (H3N2)
A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)
A/Cambodia/R0405050/2007(08/216) (H5N1)
A/Netherlands/12/2000(07/336)
A/Hongkong/1073/1999(08/208)
A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019
A/Hong Kong/2671/2019
B/Brisbane/60/2008
B/Malaysia/2506/2004
B/Massachusetts/2/2012
B/Phuket/3073/2013
B/Texas/6/2011
B/Wisconsin/1/2010
B/Yamagata/16/1988
B/Washington/02/2019

Substances interférentes

Les substances suivantes, normalement présentes dans les échantillons respiratoires ou introduites artificiellement dans les voies respiratoires, ont été testées aux concentrations indiquées ci-dessous. Toutes les substances ont été mélangées avec une dilution à 1/20000 de virus SARS-CoV-2 (1,51 × 10⁶ TCID₅₀/mL) et n'ont montré aucune interférence avec le test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus.

Substance	Concentration
Zanamivir	5 mg/mL
Oseltamivir	10 mg/mL
Artemether/Lumefantrine	50 µM
Doxycycline hyclate	70 µM

Substance	Concentration
Quinine	150 µM
Lamivudine	1 mg/mL
Ribavirin	1 mg/mL
Daclatasvir	1 mg/mL
Mucine des glandes sous-maxillaires bovines, type I-S	100 µg/mL
EDTA - sang humain anticoagulé	5% (v/v)
Biotin	100 µg/mL
Neosynephrin® (phenylephrine)	10% (v/v)
Afrin® Spray nasal (oxymetazoline)	10% (v/v)
Spray nasal salin	10% (v/v)
homeopathic Zicam® gel nasal antiallergie	5% (v/v)
Sodium cromoglycate	20 mg/mL
Chlorhydrate d'olopatadine	10 mg/mL
Paracetamol	199 µM
Acide acétylsalicylique	3,62 mM
Ibuprofen	2,425 mM
Mupirocin	10 mg/mL
Tobramycin	5 µg/mL
Erythromycin	81,6 µM
Ciprofloxacin	30,2 µM

Réaction croisée

Des échantillons, auxquels ont été ajoutés les pathogènes suivants, ont été testés à l'aide du test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus :

Pathogène	Concentration
Influenza A H1N1 virus	6×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Influenza A H3N2 virus	9×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Influenza A H5N1 virus	8×10 ⁴ TCID ₅₀ /mL
Influenza A H7N9 virus	9×10 ⁴ TCID ₅₀ /mL
Influenza B	3×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Adenovirus type 1	3×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Adenovirus type 2	2×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Adenovirus type 3	1×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Adenovirus type 5	4×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Adenovirus type 7	1×10 ⁶ TCID ₅₀ /mL
Adenovirus type 55	4×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Virus Respiratoire Syncytial type A/B	3×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Coronavirus humain 229E	3×10 ⁴ TCID ₅₀ /mL
Coronavirus humain OC43	1×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Coronavirus humain NL63	1×10 ⁴ TCID ₅₀ /mL
Coronavirus humain HKU1	1×10 ³ ng/mL
MERS-Coronavirus Florida/USA-2/Saudi Arabia.2014	4×10 ⁴ TCID ₅₀ /mL
Parainfluenza virus type 1/2/3/4	1×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Rhinovirus type A16	1×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
<i>Legionella pneumophila</i> Bloomington-2	1×10 ⁵ cellules/mL
<i>Legionella pneumophila</i> 82A3105	1×10 ⁵ cellules/mL
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> K	1×10 ⁵ cellules/mL
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> Erdman	1×10 ⁵ cellules/mL
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> HN878	1×10 ⁵ cellules/mL
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> CDC1551	1×10 ⁵ cellules/mL
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> H37Rv	1×10 ⁵ cellules/mL
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 475298 [Maryland (D1) 6B-17]	1×10 ⁵ cellules/mL
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 178 [Poland 23F-16]	1×10 ⁵ cellules/mL
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 262 [CIP 104340]	1×10 ⁵ cellules/mL
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Slovakia 14-10 [29055]	1×10 ⁵ cellules/mL
<i>Streptococcus pyogenes</i> T1	1×10 ⁵ cellules/mL
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> mutant 22	1×10 ⁵ cellules/mL

Pathogène	Concentration
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> FH souche Eaton Agent	1×10 ⁵ cellules/mL
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> M129-B7	1×10 ⁵ cellules/mL

Précision

Répétabilité

La répétabilité a pu être déterminée en testant 10 reproductions des échantillons négatifs, faiblement positifs, moyennement positifs avec un lot de test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus.

Reproductibilité

La reproductibilité a pu être déterminée en testant 3 reproductions d'échantillons négatifs et hautement négatifs, ainsi que faiblement, moyennement et hautement positifs. Les tests ont été réalisés par 6 opérateurs, à l'aide de 3 lots de tests NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus indépendants, sur 3 sites différents, sur 5 jours distincts.

Le test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus a indiqué une répétabilité et une reproductibilité admissibles. Les valeurs négatives et positives ont été correctement déterminées dans plus de 99% des cas.

15. Bibliographie

- Cui J, Li F, Shi ZL, Origin and evolution of pathogenic coronaviruses, *Nat Rev Microbiol* 2019; 17:181-192.
- Su S, Wong G, Shi W, et al, Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses, *Trends Microbiol* 2016;24:490-502.
- Weiss SR, Leibowitz JL, Coronavirus pathogenesis, *Adv Virus Res* 2011; 81:85-164.
- Murphy, B.R., and R.G. Webster, 1996, Orthomyxoviruses, pp.1397-1445. In: Fields, Virology, 3rd edition, B.N. Fields, D.M. Knipe, P.M. Howley, et al. (eds.), Lippincott-Raven, Philadelphia.
- Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 4th Edition. U.S. Department of Health and Human Services, CDC, NIH, Washington, DC (1999).
- CDC website: <http://www.cdc.gov/flu/>
- Anne Moscona. Neuraminidase Inhibitors for Influenza, 2005. *The New England Journal of Medicine*, 353 (13):1363-1373.

Rev. 2, 2021-01-18 EB

1. Uso previsto

El test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus es un inmunoensayo cromatográfico de flujo lateral para la detección cualitativa simultánea de antígenos de nucleoproteínas virales del SARS-CoV-2 y del virus de la influenza tipo A y B en muestras nasales, nasofaríngeas u orofaríngeas humanas (véase la sección 12 "Limitaciones"). Este test está indicado para el uso como ayuda en el diagnóstico de infecciones por el SARS-CoV-2, así como por el virus de la influenza tipo A y B. Obsérvese que la concentración de antígenos de nucleoproteínas virales puede variar en el curso de la enfermedad y podría ser inferior al punto de corte del test. No se puede descartar la posible infecciosidad de los sujetos del test en base a los resultados negativos de las pruebas. El procedimiento de test no está automatizado y no requiere una especial formación o cualificación. El test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus ha sido diseñado solo para uso profesional.

2. Introducción y significado clínico

La COVID-19 (enfermedad del coronavirus) es la enfermedad infecciosa causada por el recientemente descubierto coronavirus SARS-CoV-2. Los síntomas más comunes de la COVID-19 son fiebre, tos seca, fatiga, producción de esputo, dificultad para respirar, dolor de garganta y dolor de cabeza. Algunos pacientes pueden tener mialgia, escalofríos, náuseas, congestión nasal y diarrea. Estos síntomas comienzan gradualmente y son leves en la mayoría de los casos. Algunas personas se infectan pero no desarrollan ningún síntoma y no se sienten mal. La mayoría de las personas (alrededor del 80%) se recuperan de la enfermedad sin un tratamiento especial. Aproximadamente una de cada seis personas que se infectan con la COVID-19 enferma gravemente y desarrolla dificultad para respirar. Las personas mayores y las que tienen condiciones preexistentes como hipertensión, problemas cardíacos o diabetes, son más propensas a desarrollar enfermedades graves.

La COVID-19 se transmite a través de las gotitas respiratorias que exhalan las personas infectadas al toser, estornudar o hablar. La mayoría de las estimaciones sobre el período de incubación de la COVID-19 oscilan entre 1 y 14 días, durante los cuales las personas podrían ser ya infecciosas sin mostrar síntomas de enfermedad.

La influenza es una infección viral del tracto respiratorio superior altamente contagiosa que se caracteriza por la variabilidad de los antígenos, la estacionalidad y el impacto en la población general. De los dos tipos principales de virus de la influenza (A y B), el subtipo A se diferencia por la variabilidad de las glicoproteínas de superficie (hemaglutinina y neuraminidasa) de los antígenos. El virus de la influenza A es el de mayor prevalencia y está asociado con las epidemias más graves. La influenza puede provocar complicaciones graves como bronquitis o neumonía, especialmente en niños, ancianos o personas con enfermedades respiratorias crónicas. Sin embargo, generalmente se produce como una infección vírica leve transmitida por secreciones respiratorias a través de estornudos o tos. Hay otras muchas infecciones virales que pueden presentar los mismos síntomas de la influenza, haciendo necesarios los test de laboratorio para distinguirlas de otras infecciones respiratorias agudas.

Con una sensibilidad y especificidad de casi el 100%, el RT-PCR es el estándar de oro de los diagnósticos de laboratorio. Sin embargo, como método de laboratorio, no permite el diagnóstico inmediato y requiere personal cualificado y un equipo de laboratorio costoso. Los medicamentos antivirales contra la influenza, que han estado disponibles desde finales de los años noventa, son más eficaces si se administran poco después de la aparición de la enfermedad (en las primeras 48 horas). Por lo tanto, los test rápidos para la detección de antígenos de la influenza pueden permitir que se lleve a cabo una terapia antiviral exitosa a su debido tiempo, mejorando así la atención sanitaria de los pacientes y reduciendo los costes sanitarios.

3. Principio del test

El test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus es un inmunoensayo cromatográfico de flujo lateral para la detección cualitativa de antígenos de nucleoproteínas virales del SARS-CoV-2 y del virus de la influenza tipo A y B en muestras nasales, nasofaríngeas u orofaríngeas humanas.

El test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus contiene dos tiras reactivas internas (lado izquierdo del casete de test: test de COVID-19 Ag; lado derecho del casete de test: test de influenza A/B).

Los anticuerpos anti-SARS-CoV-2 se inmovilizan en la región de la línea de test "T" de la membrana. Los anticuerpos del virus de la influenza tipo A y B están inmovilizados en las regiones de la línea de test "A" y "B", respectivamente, de la membrana. Se añade una muestra a un tubo de extracción con búfer para liberar los antígenos de las nucleoproteínas virales del SARS-CoV-2 y de la influenza tipo A y B. Durante el test, los antígenos extraídos, si están presentes en la muestra, se unen a los anticuerpos anti-SARS-CoV-2 y/o a los anticuerpos anti-influenza tipo A y/o B conjugados con partículas coloreadas y que se encuentran recubriendo la almohadilla de la muestra del casete de test. A continuación, la mezcla migra a lo largo de la membrana cromatográficamente por acción capilar e interactúa con los reactivos. A continuación, los complejos son capturados por los anticuerpos anti-SARS-CoV-2, así como por los anticuerpos anti-influenza tipo A y B en las regiones de la línea de test "T", así como en la "A" y "B", respectivamente. El exceso de partículas coloreadas es capturado en cada región de la línea de control "C". La presencia de una línea coloreada en la región de la línea de test "T" y/o "A" y/o "B" indica un resultado positivo. La ausencia de una línea coloreada en la región de la línea de test "T" y/o "A" y/o "B" indica un resultado negativo.

La aparición de una línea coloreada en la región de control "C" sirve como control del procedimiento, indicando que el volumen de muestra añadido ha sido adecuado y que la membrana se ha empapado suficientemente.

4. Reactivos y materiales provistos

- 20 casetes de test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus
- Material adicional suministrado de acuerdo con la 93/42/CEE: Debido a la posible escasez de suministros de productos médicos accesorios relacionados con la COVID-19, el fabricante del hisopo podría cambiar. Por lo tanto, los hisopos suministrados son de uno de los fabricantes enumerados a continuación.

a) 20 hisopos estériles, CE 0197



Jiangsu Changfeng Medical Industry Co., Ltd
Touqiao Town, Guangling District, Yangzhou,
Jiangsu 225109 China (representante EU
autorizado Llins Service & Consulting GmbH, Obere
Seegasse 34/2, 69124 Heidelberg, Germany)

b) 20 hisopos estériles, CE 0197



Jiangsu Rongye Technology Co., LTD, Touqiao
Town, Yangzhou City, Jiangsu Province, China
(representante EU autorizado Riomavix S.L., Calle
de Almansa 55, 1D, Madrid 28039 Spain)

c) 20 hisopos estériles, CE 0197



CITOTEST LABWARE MANUFACTURING CO., LTD
No.48, Xinxu Road, Haimen, Jiangsu province
(representante EU autorizado WellKang Ltd,
Enterprise Hub, NW Business Complex,
1 Beraghmore Rd., Derry, BT48 8SE, Northern
Ireland)

- 20 tubos de extracción, que incluyen tapas cuentagotas
- 20 ampollas con búfer "Buffer" para un solo uso (cada una con 300 µL)*
- 1 soporte para reactivos
- 1 manual de instrucciones

* El búfer contiene el siguiente conservante: ProClin™ 300: <0,03%.

Los detergentes contenidos en el búfer lisan y neutralizan el virus.

No se requiere un etiquetado de riesgos según el Reglamento (CE) Nº 1272/2008 CLP. Las concentraciones están por debajo del umbral de exención.

5. Materiales adicionales

- Cronómetro

6. Almacenamiento y conservación

Almacene los kits a 2-30°C hasta su fecha de caducidad. Los casetes de test se mantienen estables hasta la fecha de caducidad impresa en el envase. Los casetes de test deben permanecer en los envases de aluminio hasta su uso. No congele el kit. No utilice los test después de la fecha de caducidad indicada en el envase. Proteja los componentes del kit de test de cualquier contaminación. No utilice los componentes del kit si hay evidencia de contaminación microbiana o precipitación. La contaminación biológica del dispositivo suministrado, recipientes o reactivos puede producir resultados incorrectos.

7. Advertencias y precauciones

- Solo apto para el uso profesional de diagnóstico *in-vitro*.
- Lea atentamente todo el procedimiento antes de comenzar el test.
- No utilice el test después de la fecha de caducidad indicada en el envase.
- No utilice los componentes del kit de test si el envase original está dañado.
- Los test son de un solo uso.
- No añada muestras en la zona de reacción (región de resultados).

- Evite tocar la zona de reacción (región de resultados) para evitar posibles contaminaciones.
- Evite la contaminación cruzada de las muestras utilizando un nuevo tubo de extracción para cada una.
- No intercambie ni mezcle componentes de diferentes kits.
- No utilice el búfer si está descolorido o turbio. La decoloración o la turbidez pueden ser un signo de contaminación microbiana.
- No coma, beba o fume en la zona donde se manipulen las muestras y los kits de test.
- Utilice el equipo de protección personal adecuado, como mascarilla facial, bata de aislamiento, guantes y protección ocular durante la recolección de muestras, la preparación y el procedimiento de test.
- Manipule las muestras como si contuviesen agentes infecciosos. Siga durante todo el procedimiento las precauciones establecidas para riesgos microbiológicos y las directrices estándar para la correcta eliminación de las muestras.
- El procesamiento posterior de las muestras y el manejo de los pacientes deben seguir las directrices y regulaciones locales.
- El kit de test contiene productos de origen animal. El conocimiento certificado del origen y/o estado sanitario de los animales no garantiza completamente la ausencia de agentes patogénicos transmisibles. Por ello, se recomienda tratar estos productos como potencialmente infecciosos y seguir las medidas de seguridad habituales durante su manipulación (p.ej. no ingerir ni inhalar).
- La temperatura puede afectar negativamente a los resultados del test.
- La eliminación de los materiales utilizados debe realizarse de acuerdo con las regulaciones locales.

8. Recolección de muestras y preparación

Muestra nasal:

- Es importante obtener la mayor secreción posible. Inserte el hisopo en la fosa nasal.
- Empuje suavemente el hisopo hasta encontrar resistencia a la altura de la turbina (hasta 2,5 cm en la fosa nasal).
- Rote el hisopo 5 veces contra el tabique nasal para asegurarse de que se recojan tanto el moco como las células.
- Retire lentamente el hisopo sin dejar de rotarlo.
- Repita este proceso en la otra fosa nasal con el mismo hisopo para asegurarse de que se recoja suficiente volumen de muestra de ambas cavidades nasales.

Muestra nasofaríngea:

- Inserte el hisopo en la fosa nasal, paralelo al paladar (no hacia arriba) hasta que encuentre resistencia o la distancia sea equivalente a la existente desde la oreja a la fosa nasal del paciente, indicando el contacto con la nasofaringe.
- Frote suavemente y rote el hisopo. Deje el hisopo en el lugar durante varios segundos para absorber las secreciones.
- Retire lentamente el hisopo mientras lo gira. Puede recolectar muestras de ambas fosas nasales utilizando el mismo hisopo, pero no es necesario recolectar muestras de ambos lados si la punta está saturada con fluido de la primera recolección.

Muestra orofaríngea:

- Inserte suavemente un hisopo estéril en la faringe y recoja las secreciones frotando el hisopo varias veces contra la pared

fáringea posterior enrojecida y ambos pilares amigdalares. Evite tocar la lengua, los dientes y las encías.

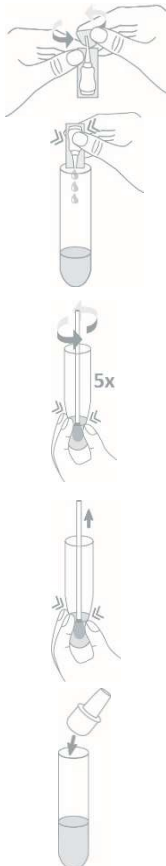
Nota:

- Use solo hisopos de fibra sintética con mangos de plástico. No utilice hisopos de alginato de calcio o con mangos de madera, ya que pueden contener sustancias que inactivan algunos virus e inhiben la realización de nuevos test.
- Las muestras de hisopos deben analizarse inmediatamente una vez recolectadas. Para un mejor funcionamiento del test, utilice muestras recolectadas recientemente. Si el test no se puede realizar inmediatamente después de la recolección de la muestra, se puede almacenar el hisopo hasta un máximo de una hora en un tubo limpio, seco y sellado.
- No utilice muestras que presenten evidencia de contaminación con sangre, ya que pueden interferir con el flujo de muestras y producir resultados incorrectos.

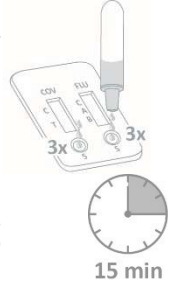
9. Procedimiento del test

Lleve los test, las muestras, el búfer y/o los controles a temperatura ambiente (15-30°C) antes de realizar la prueba.

1. Coloque un tubo de extracción limpio etiquetado con la identificación del paciente o de control en la área designada del soporte para reactivos.
2. Separe una ampolla de búfer.
3. Abra la ampolla girando la punta hacia afuera.
4. Sostenga la ampolla con búfer verticalmente sobre el tubo para asegurarse de que toda la solución búfer fluya hacia la parte inferior. Apriete la ampolla y agregue toda la solución búfer al tubo de extracción sin tocar el borde del tubo.
5. Inserte el hisopo con la muestra recolectada en el tubo. Gire el hisopo y apriételo al menos 5 veces contra la pared del tubo para extraer los antígenos contenidos en el mismo.
6. Retire el hisopo apretándolo firmemente contra el tubo para liberar la mayor cantidad de líquido posible. Elimine el hisopo según las directrices para el tratamiento de agentes infecciosos.
7. Retire el casete de test de su envase de aluminio y utilícelo lo antes posible. Los mejores resultados se obtendrán si el test se realiza inmediatamente después de abrir el envase. Etiquete el casete de test con la identificación del paciente o de control.
8. Coloque el casete de test sobre una superficie limpia y plana.



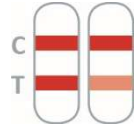
9. Ajuste una tapa cuentagotas al tubo de extracción, invierta el tubo y transfiera 3 gotas (aprox. 60 µL) de la solución extraída a cada pocillo de muestras (5) del casete de test.
10. Active el cronómetro.
11. Espere a que aparezca(n) la(s) línea(s) coloreada(s). Lea el resultado del test después de 15 minutos exactamente. No interprete los resultados después de más de 20 minutos.



10. Interpretación del resultado

Positivo para COVID-19 Ag:

Aparece una línea coloreada en la región de control "C" y una línea coloreada en la región de test "T".



Positivo para el virus de la influenza tipo A:

Aparece una línea coloreada en la región de control "C" y otra línea coloreada en la región de test "A".



Positivo para el virus de la influenza tipo B:

Aparece una línea coloreada en la región de control "C" y otra línea coloreada en la región de test "B".

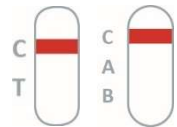


Nota: es posible una combinación de resultados positivos de varios parámetros.

Nota: la intensidad del color en la región de la línea de test "T", "A" o "B" puede variar dependiendo de la concentración en la muestra de los antígenos de nucleoproteínas virales del SARS-CoV-2, así como del virus de la influenza tipo A y B. Por eso, cualquier sombra coloreada en la región de test "T", "A" o "B" se debe considerar resultado positivo. Recuerde que este test solo es cualitativo y no puede determinar la concentración del analito presente en las muestras.

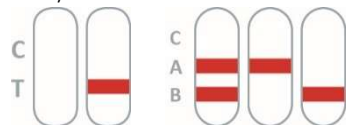
Negativo:

Aparece una línea coloreada en cada región de control "C". No aparece ninguna línea en las regiones de test "T", "A" y "B".



No válido

No aparece la línea de control "C". Si no aparece la línea de control dentro del tiempo de lectura especificado, los resultados del test no son válidos y se deben descartar. Si esto sucede, revise el procedimiento y repita el test con un nuevo casete. Si el problema persiste, deje de usar el kit inmediatamente y contacte con su distribuidor.



Las causas más frecuentes de que no aparezca la línea de control son un volumen de muestra insuficiente, un procedimiento incorrecto o que el dispositivo esté caducado.

11. Control de calidad

El casete de test contiene un control interno del procedimiento:

Se trata de la línea coloreada que aparece en la región de control "C". Esta línea confirma que el volumen de muestra ha sido adecuado, que la membrana se ha empapado suficientemente y que la técnica del procedimiento ha sido correcta.

Las *Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL)* recomiendan el uso de materiales de control externo para asegurar que el funcionamiento del test es correcto.

12. Limitaciones

- El test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus solo es apto para uso profesional de diagnóstico *in-vitro*. El test debe utilizarse únicamente para la detección cualitativa de los antígenos de nucleoproteínas virales del SARS-CoV-2 y del virus de la influenza tipo A y B en muestras nasales, nasofaríngeas u orofaríngeas humanas. Este test cualitativo no determina ni la cantidad ni el aumento o disminución en la concentración de antígenos de nucleoproteínas virales del SARS-CoV-2 ni del virus de la influenza tipo A y B.
- El test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus solo detecta la presencia de antígenos de nucleoproteínas virales del SARS-CoV-2 y del virus de la influenza tipo A y B en las muestras y no debe utilizarse como único criterio para el diagnóstico de la COVID-19 y de la influenza tipo A o B.
- Tanto los virus viables como los no viables del SARS-CoV-2, así como los virus de la influenza tipo A y B, pueden ser detectados utilizando el test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus.
- Las secciones "Recolección y preparación de la muestra" y "Procedimiento de test" deben ser seguidas atentamente durante la prueba. En caso contrario puede dar lugar a resultados inexactos porque la concentración de antígenos en el hisopo depende en gran medida de realizar un procedimiento correcto.
- Al igual que con todos los test de diagnóstico, los resultados obtenidos se deben interpretar conjuntamente con otra información clínica de la que disponga el médico.
- A lo largo de la infección por SARS-CoV-2, o influenza A o B, la concentración de antígenos de nucleoproteínas virales puede caer por debajo del punto de corte del test.
- Si el test muestra un resultado negativo y los síntomas clínicos persisten, se recomienda realizar test adicionales utilizando otros métodos clínicos. Un resultado negativo no excluye en ningún momento la posibilidad de una infección por el SARS-CoV-2 o influenza A o B y debe ser confirmado mediante un ensayo molecular.
- Se requieren pruebas adicionales para diferenciar las cepas o los subtipos específicos del virus de la Influenza A y B de acuerdo con los departamentos públicos de salud locales o estatales.
- Los anticuerpos monoclonales pueden no detectar o detectar con menor sensibilidad los antígenos del virus de la Influenza A que han sufrido cambios de aminoácidos menores en la región del epítipo diana.

- Las muestras de personas vacunadas contra la Influenza A por vía nasal pueden producir resultados positivos en el test hasta tres días después de la vacunación.
- Los resultados positivos no excluyen las coinfecciones con otros patógenos.
- Los niños tienden a eliminar el virus de la influenza de forma más abundante y durante períodos de tiempo más largos que los adultos. Por lo tanto, las muestras de adultos a menudo pueden producir una sensibilidad más baja que las muestras de niños.
- Los valores predictivos positivos y negativos son altamente dependientes de la prevalencia. Se debe tener en cuenta la prevalencia local al interpretar los resultados de los test de diagnóstico.

13. Valores esperados

Las partículas virales del SARS-CoV-2 están normalmente presentes en las vías respiratorias de los pacientes con COVID-19. Un resultado positivo del test puede indicar una infección aguda. Las concentraciones de virus en las muestras de hisopos nasales, nasofaríngeos u orofaríngeos pueden variar a lo largo de la enfermedad y podrían caer por debajo del punto de corte de los test rápidos, aunque los pacientes sigan mostrando síntomas. Por el contrario, el virus podría seguir siendo detectable durante largos períodos de tiempo incluso en pacientes convalecientes. No se puede descartar la posible infecciosidad de los sujetos del test en base a los resultados negativos de las pruebas.

En promedio, entre el 3-10% de los adultos no vacunados se infectan con la influenza cada año (el número de infecciones varía significativamente dependiendo de las cepas actualmente más prevalentes). Un resultado positivo de un test rápido puede indicar la presencia de antígenos de nucleoproteínas virales del virus de la influenza tipo A y/o B en el material de la muestra, lo que sugiere una infección aguda por la influenza A y/o B. Dado que los pacientes también pueden presentar coinfecciones con otras enfermedades respiratorias graves, se recomienda realizar pruebas adicionales para detectar otros agentes infecciosos virales y bacterianos.

14. Características del rendimiento

Rendimiento clínico

Sensibilidad y especificidad de diagnóstico

Se evaluó el test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus con muestras clínicas cuyo estado fue confirmado utilizando RT-PCR.

Los resultados se muestran en las siguientes tablas:

RT-PCR	Nº de muestras	Test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus			
		Influenza A	Influenza B	SARS-CoV-2	
Influenza A	Positivo	42	38+/4-	0+/42-	0+/42-
Influenza B	Positivo	18	0+/18-	16+/2-	0+/18-
SARS-CoV-2	Positivo	102	0+/102-	0+/102-	99+/3-
SARS-CoV-2 +Influenza A/B	Negativo	571	4+/567-	4+/567-	2+/569-

El test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus no mostró reactividad cruzada entre los parámetros con las muestras clínicas.

Test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus (COVID-19 Ag)	RT-PCR		
	Positivo	Negativo	Total
Positivo	99	2	101
Negativo	3	629	632
Total	102	631	733

Sensibilidad de diagnóstico: 97,06% (91,71% - 98,99%)*

Especificidad de diagnóstico: 99,68% (98,85% - 99,91%)*

Concordancia general: 99,32% (98,41% - 99,71%)*

*95% de intervalo de confianza

Test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus (Influenza A)	RT-PCR		
	Positivo	Negativo	Total
Positivo	38	4	42
Negativo	4	687	691
Total	42	691	733

Sensibilidad de diagnóstico: 90,48% (77,93% - 96,23%)*

Especificidad de diagnóstico: 99,42% (98,52% - 99,77%)*

Concordancia general: 98,91% (97,86% - 99,45%)*

*95% de intervalo de confianza

Test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus (Influenza B)	RT-PCR		
	Positivo	Negativo	Total
Positivo	16	4	20
Negativo	2	711	713
Total	18	715	733

Sensibilidad de diagnóstico: 88,89% (67,20% - 96,90%)*

Especificidad de diagnóstico: 99,44% (98,57% - 99,78%)*

Concordancia general: 99,18% (98,23% - 99,45%)*

*95% de intervalo de confianza

Rendimiento analítico

Estudio de sensibilidad analítica (punto de corte)

El punto de corte del 95% del test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus para el SARS-CoV-2 es de 75,5 TCID₅₀/mL y se determinó mediante la dilución del virus SARS-CoV-2 inactivado.

A continuación, se enumeran las concentraciones determinadas para cada cepa de influenza A/B analizada con el 95% del punto de corte:

Influenza A: Brisbane/59/2007 (H1N1), $1,32 \times 10^3$ TCID₅₀/mL

Influenza A: Hong Kong/4801/2014 (H3N2), $5,68 \times 10^2$ TCID₅₀/mL

Influenza B: Brisbane/60/2008, $1,54 \times 10^3$ TCID₅₀/mL

Influenza B: Phuket/3073/2013, $2,18 \times 10^3$ TCID₅₀/mL

Rango de medición

No se observó ningún efecto prozona al analizar los virus del SARS-CoV-2 inactivados (hasta $1,51 \times 10^6$ TCID₅₀/mL) y las siguientes cepas de influenza inactivadas:

H1N1 ($2,64 \times 10^6$ DICT₅₀/mL), H3N2 ($1,136 \times 10^6$ TCID₅₀/mL),

B/Brisbane/60/2008 ($3,08 \times 10^6$ TCID₅₀/mL),

B/Phuket/3073/2013 ($1,136 \times 10^6$ TCID₅₀/mL)

Reactividad analítica

Se analizaron las cepas del virus de influenza A y B de origen animal, aviar o de otros animales que se enumeran a continuación y mostraron una reactividad positiva con el test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus.

Cepas
SARS-CoV-2
A/Brisbane/59/2007 (H1N1)
A/New Caledonia/20/1999 (H1N1)
A/PR/8/34 (H1N1)
A/Solomon Islands/03/2006 (H1N1)
A/California/07/2009 (H1N1pdm)
A/Canada/6294/2009 (H1N1pdm)
A/Brisbane/10/2007 (H3N2)
A/HK/8/68 (H3N2)
A/Texas/50/2012 (H3N2)
A/Victoria/361/2011 (H3N2)
A/Wisconsin/67/2005 (H3N2)
A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)
A/Cambodia/R0405050/2007(08/216) (H5N1)
A/Netherlands/12/2000(07/336)
A/Hongkong/1073/1999(08/208)
A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019
A/Hong Kong/2671/2019
B/Brisbane/60/2008
B/Malaysia/2506/2004
B/Massachusetts/2/2012
B/Phuket/3073/2013
B/Texas/6/2011
B/Wisconsin/1/2010
B/Yamagata/16/1988
B/Washington/02/2019

Sustancias interferentes

Se evaluaron las siguientes sustancias, normalmente presentes en las muestras respiratorias o introducidas artificialmente en el tracto respiratorio, en las concentraciones que se indican a continuación. Todas las sustancias se mezclaron con una dilución del virus SARS-CoV-2 $1/20000$ ($1,51 \times 10^6$ TCID₅₀/mL) y no mostraron interferencias con el test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus.

Sustancia	Concentración
Zanamivir	5 mg/mL
Oseltamivir	10 mg/mL
Arteméter/lumefantrina	50 µM
Doxiciclina	70 µM
Quinina	150 µM
Lamivudina	1 mg/mL
Ribavirina	1 mg/mL
Daclatasvir	1 mg/mL
Mucina de las glándulas submaxilares bovinas, Tipo I-S	100 µg/mL
EDTA-sangre humana anticoagulada	5% (v/v)
Biotina	100 µg/mL
Neosynephrin® (Fenilefrina)	10% (v/v)
Afrin® Spray nasal (Oximetazolina)	10% (v/v)
Spray nasal con solución salina	10% (v/v)
Gel nasal homeopático Zicam® para aliviar las alergias	5% (v/v)

Sustancia	Concentración
Cromoglicato de sodio	20 mg/mL
Clorhidrato de olopatadina	10 mg/mL
Paracetamol	199 µM
Ácido acetilsalicílico	3,62 mM
Ibuprofeno	2,425 mM
Mupirocina	10 mg/mL
Tobramicina	5 µg/mL
Eritromicina	81,6 µM
Ciprofloxacina	30,2 µM

Reacciones cruzadas

Se analizaron las muestras enriquecidas con los siguientes patógenos usando el test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus:

Patógeno	Concentración
Virus de la influenza A H1N1	6×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Virus de la influenza A H3N2	9×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Virus de la influenza A H5N1	8×10 ⁴ TCID ₅₀ /mL
Virus de la influenza A H7N9	9×10 ⁴ TCID ₅₀ /mL
Influenza B	3×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Adenovirus tipo 1	3×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Adenovirus tipo 2	2×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Adenovirus tipo 3	1×10 ⁶ TCID ₅₀ /mL
Adenovirus tipo 5	4×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Adenovirus tipo 7	1×10 ⁶ TCID ₅₀ /mL
Adenovirus tipo 55	4×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Virus respiratorio sincitial tipo A/B	3×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Coronavirus humano 229E	3×10 ⁴ TCID ₅₀ /mL
Coronavirus humano OC43	1×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Coronavirus humano NL63	1×10 ⁴ TCID ₅₀ /mL
Coronavirus humano HKU1	1×10 ⁵ ng/mL
MERS-Coronavirus Florida/USA-2/ Saudi Arabia.2014	4×10 ⁴ TCID ₅₀ /mL
Virus Parainfluenza tipo 1/2/3/4	1×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Rhinovirus ty tipo pe A16	1×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
<i>Legionella pneumophila</i> Bloomington-2	1×10 ⁵ células/mL
<i>Legionella pneumophila</i> 82A3105	1×10 ⁵ células/mL
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> K	1×10 ⁵ células/mL
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> Erdman	1×10 ⁵ células/mL
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> HN878	1×10 ⁵ células/mL
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> CDC1551	1×10 ⁵ células/mL
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> H37Rv	1×10 ⁵ células/mL
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 475298 [Maryland (D1) 6B-17]	1×10 ⁵ células/mL
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 178 [Poland 23F-16]	1×10 ⁵ células/mL
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 262 [CIP 104340]	1×10 ⁵ células/mL
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Slovakia 14-10 [29055]	1×10 ⁵ células/mL
<i>Streptococcus pyogenes</i> T1	1×10 ⁵ células/mL
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> mutant 22	1×10 ⁵ células/mL
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> FH cepa del agente de Eaton	1×10 ⁵ células/mL
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> M129-B7	1×10 ⁵ células/mL

Precisión

Repetibilidad

Se estableció la repetibilidad analizando 10 réplicas de muestras negativas, positivas bajas y medias utilizando el lote de test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus.

Reproducibilidad

Se estableció la reproducibilidad analizando triplicados de muestras negativas y negativas altas, así como muestras positivas bajas, medias y altas. Los test fueron realizados por 6 operadores usando 3 lotes de test independientes NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus más en 3 sitios diferentes en 5 días separados.

El test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus demostró una repetibilidad y reproducibilidad aceptables. Los valores negativos y positivos se identificaron correctamente en más del 99% de los casos.

15. Referencias

- Cui J, Li F, Shi ZL, Origin and evolution of pathogenic coronaviruses, *Nat Rev Microbiol* 2019; 17:181-192.
- Su S, Wong G, Shi W, et al, Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses, *Trends Microbiol* 2016;24:490-502.
- Weiss SR, Leibowitz JL, Coronavirus pathogenesis, *Adv Virus Res* 2011; 81:85-164.
- Murphy, B.R., and R.G. Webster, 1996, Orthomyxoviruses, pp.1397-1445. In: Fields, Virology, 3rd edition, B.N. Fields, D.M. Knipe, P.M. Howley, et al. (eds.), Lippincott-Raven, Philadelphia.
- Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 4th Edition. U.S. Department of Health and Human Services, CDC, NIH, Washington, DC (1999).
- CDC website: <http://www.cdc.gov/flu/>
- Anne Moscona. Neuraminidase Inhibitors for Influenza, 2005. *The New England Journal of Medicine*, 353 (13):1363-1373.

Rev. 2, 2021-01-18 GP

1. Uso previsto

Il test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus è un immunoenzimatico cromatografico a flusso laterale per la rilevazione qualitativa simultanea della SARS-CoV-2 e degli antigeni nucleoproteici virali del virus dell'influenza di tipo A e B in campioni nasali, nasofaringei o orofaringei umani (vedere la sezione 12 "Limitazioni"). Questo test è destinato ad essere utilizzato come aiuto nella diagnosi delle infezioni da SARS-CoV-2 e da virus influenzale di tipo A e B. Si noti che la concentrazione di antigeni nucleoproteici virali può variare nel corso della malattia e può scendere al di sotto del limite di rilevazione dei test. In base ai risultati negativi del test non si può escludere un'eventuale infettività dei soggetti sottoposti al test. La procedura di prova non è automatizzata e non richiede una formazione o una qualifica speciale. Il test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus è esclusivamente per uso professionale.

2. Introduzione e Significato Clinico

COVID-19 (Corona Virus Disease) è la malattia infettiva causata dal coronavirus SARS-CoV-2, recentemente scoperto. I sintomi più comuni di COVID-19 sono febbre, tosse secca, stanchezza, produzione di espettorato, respiro corto, mal di gola e mal di testa. Alcuni pazienti possono avere mialgia, brividi, nausea, congestione nasale e diarrea. Questi sintomi iniziano gradualmente e sono lievi nella maggior parte dei casi. Alcune persone si infettano ma non sviluppano alcun sintomo e non si sentono male. La maggior parte delle persone (circa l'80%) guarisce dalla malattia senza un trattamento speciale. Circa una persona su sei che si infetta con COVID-19 si ammalava gravemente e sviluppa difficoltà respiratorie. Le persone anziane e quelle con condizioni preesistenti, come la pressione alta, problemi cardiaci o diabete, hanno maggiori probabilità di sviluppare una malattia grave.

Il COVID-19 si trasmette attraverso le goccioline respiratorie che vengono espirate dalle persone infette attraverso la tosse, gli starnuti o il parlare. La maggior parte delle stime del periodo di incubazione di COVID-19 va da 1 a 14 giorni, durante i quali le persone potrebbero essere già infettive senza mostrare sintomi di malattia.

L'influenza è un'infezione virale altamente contagiosa delle vie respiratorie superiori, caratterizzata dalla variabilità dell'antigene, dalla stagionalità e dall'impatto sulla popolazione in generale. Dei due principali tipi (A e B) di virus influenzali, i sottotipi A dell'influenza si differenziano per la variabilità dell'antigene delle glicoproteine di superficie (emagglutinina e neuraminidasi). Il virus dell'influenza A è il più diffuso ed è associato alle epidemie più gravi. L'influenza può causare gravi complicazioni come bronchite o polmonite, in particolare nei bambini, negli anziani o nelle persone con malattie respiratorie croniche. Tuttavia, si presenta più comunemente come una lieve infezione virale trasmessa dalle secrezioni respiratorie attraverso starnuti o tosse. Ci sono molte altre infezioni virali che possono imitare i sintomi dell'influenza, rendendo necessari test di laboratorio per distinguerla da altre infezioni respiratorie acute.

Con una sensibilità e una specificità di quasi il 100%, la RT-PCR è il gold standard della diagnostica di laboratorio. Tuttavia, come metodo di laboratorio, non consente una diagnosi immediata e richiede personale qualificato e costose

attrezzature di laboratorio. I farmaci antivirali contro l'influenza, disponibili dalla fine degli anni '90, sono più efficaci se somministrati subito dopo l'insorgenza della malattia (entro 48 ore). I test rapidi per il rilevamento degli antigeni dell'influenza possono quindi consentire di effettuare tempestivamente una terapia antivirale di successo, migliorando così l'assistenza sanitaria dei pazienti e riducendo i costi sanitari.

3. Principio del Test

Il test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus è un immuno-dosaggio cromatografico a flusso laterale per la rilevazione qualitativa della SARS-CoV-2 e degli antigeni nucleoproteici virali del virus dell'influenza di tipo A e B in campioni nasali, nasofaringei o orofaringei umani.

Il test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus contiene due strisce reattive interne (lato sinistro della cassetta del test): Test COVID-19 Ag; lato destro del test a cassetta: Test Influenza A/B.

Gli anticorpi Anti-SARS-CoV-2 sono immobilizzati nella regione della linea di prova (T) della membrana. Gli anticorpi anti-influenzali del virus dell'influenza di tipo A e B sono rispettivamente immobilizzati nelle regioni della linea di prova "A" e "B", della membrana. Un campione viene aggiunto ad una provetta di estrazione contenente un tampone per rilasciare gli antigeni delle nucleoproteine del virus dell'influenza di tipo A e B e la SARS-CoV-2. Durante il test, gli antigeni estratti, se presenti nel campione, si legano agli anticorpi anti-SARS-CoV-2 e/o agli anticorpi del virus dell'influenza di tipo A e/o B coniugati con particelle colorate e pretrattati sul tampone del campione della cassetta del test. La miscela migra poi lungo la membrana cromatograficamente per azione capillare e interagisce con i reagenti sulla membrana. I complessi vengono poi catturati dagli anticorpi anti-SARS-CoV-2 e dagli anticorpi del virus dell'influenza di tipo A e B rispettivamente nelle regioni della linea di test "T" e "A" e "B". Le particelle colorate in eccesso sono catturate nella regione della linea di controllo "C". La presenza di una linea colorata nella/e regione/i della linea di test "T" e/o "A" e/o "B" indica un risultato positivo. L'assenza di una linea colorata nella/e regione/i della linea di test "T" e/o "A" e/o "B" indica un risultato negativo.

La presenza di una linea colorata nella regione della linea di controllo (C) funge da controllo procedurale interno indicando che è stato utilizzato il corretto volume di campione e che la migrazione sulla membrana è avvenuta correttamente.

4. Reagenti e Materiali Forniti

- 20 test a cassetta NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus
- Ulteriori materiali forniti secondo 93/42/CEE:

A causa di possibili carenze di fornitura di prodotti medicali accessori correlati al COVID-19, il produttore del tampone potrebbe cambiare. Pertanto, i tamponi forniti sono di uno dei produttori elencati qui di seguito.

- a) 20 tamponi sterili, CE 0197



Jiangsu Changfeng Medical Industry Co., Ltd
Touqiao Town, Guangling District, Yangzhou,
Jiangsu 225109 China (rappresentante autorizzato
EU Llins Service & Consulting GmbH, Obere
Seegasse 34/2, 69124 Heidelberg, Germany)

- b) 20 tamponi sterili, CE 0197



Jiangsu Rongye Technology Co., LTD, Touqiao
Town, Yangzhou City, Jiangsu Province, China

(rappresentante autorizzato EU Riomavix S.L.,
Calle de Almansa 55, 1D, Madrid 28039 Spain)

c) 20 tamponi sterili, CE 0197



CITOTEST LABWARE MANUFACTURING CO., LTD
No.48, Xinxiu Road, Haimen, Jiangsu province
(rappresentante autorizzato EU WellKang Ltd,
Enterprise Hub, NW Business Complex,
1 Beraghmore Rd., Derry, BT48 8SE, Northern
Ireland)

- 20 tubi di estrazione incl. contagocce
- 20 ampolle di soluzione per uso singolo "Buffer" (300 µL ciascuna)*
- 1 supporto per reagente
- 1 istruzioni per l'uso

*Buffer contiene il seguente conservante: ProClin™ 300: <0,03%.

I detergenti contenuti nel tampone lisano e neutralizzano il virus.

Non è richiesta un'etichettatura per materiali pericolosi secondo il regolamento (CE) n. 1272/2008 CLP. Le concentrazioni sono al di sotto della soglia di esenzione.

5. Altri materiali richiesti

- Timer

6. Conservazione e Stabilità

I kit devono essere conservati a 2-30°C fino alla data di scadenza. I test a cassetta rimangono stabili fino alla data di scadenza riportata sulla confezione. I test a cassetta vanno conservati nella loro confezione fino al loro utilizzo. Non congelare i kit di test. Non utilizzare i test oltre la data di scadenza. Fare attenzione a proteggere i componenti del kit di prova dalla contaminazione. Non utilizzare in caso di evidente contaminazione microbica o deterioramento. Contaminazione biologica di apparecchiature, contenitori o reagenti può portare a falsi risultati.

7. Avvertenze e Precauzioni

- Esclusivamente per uso diagnostico professionale *in-vitro*.
- Leggere attentamente la procedura del test prima di eseguirlo.
- Non utilizzare il test oltre la data di scadenza riportata sulla confezione.
- Non utilizzare componenti del kit di test se l'imballaggio primario è danneggiato.
- Test monouso.
- Non aggiungere i campioni all'area di risultato (result area).
- Al fine di evitare la contaminazione non toccare l'area di risultato (result area).
- Evitare il rischio di contaminazione incrociata dei campioni utilizzando sempre una nuova provetta per ogni campione.
- Non sostituire o mescolare i componenti provenienti da kit differenti.
- Non utilizzare la soluzione se questa dovesse risultare scolorita oppure torbida. Sbiadimento o torbidità possono essere indicativi di contaminazione microbica.
- Non mangiare, bere o fumare nei luoghi in cui vengono trattati i campioni ed i test.

- Indossare adeguati dispositivi di protezione personale, come maschera facciale, camice isolante, guanti e protezione per gli occhi durante la raccolta dei campioni, la preparazione e la procedura di prova.
- Considerare tutti i campioni come potenzialmente infettivi. Osservare le normali precauzioni contro rischi microbiologici e seguire le procedure standard per il corretto smaltimento dei campioni.
- L'ulteriore trattamento dei campioni e la gestione dei pazienti devono seguire le linee guida e le normative locali.
- Il kit fornito contiene prodotti di origine animale. La conoscenza certificata della provenienza e/o condizione sanitaria degli animali non esclude del tutto l'assenza di agenti patogeni trasmissibili. Si raccomanda, pertanto, che questi prodotti vengano trattati come potenzialmente infettivi ed utilizzati nel rispetto delle normali pratiche di sicurezza (ad esempio, non ingerire o inalare).
- La temperatura può influire negativamente sui risultati dei test.
- I materiali utilizzati nello svolgimento del test vanno smaltiti nel rispetto delle regolamentazioni locali.

8. Preparazione e Raccolta del Campione

Campione nasale:

- È importante ottenere quanta più secrezione possibile. Inserire il tampone nella narice.
- Spingere delicatamente il tampone fino a incontrare resistenza a livello della turbina (fino a 2,5 cm nella narice).
- Ruotare il tampone 5 volte contro la parete nasale per garantire che sia il muco che le cellule siano raccolte.
- Ritirare lentamente il tampone continuando a ruotarlo.
- Ripetere questo processo per l'altra narice utilizzando lo stesso tampone per garantire che venga raccolto un volume sufficiente di campione da entrambe le cavità nasali.

Esemplare nasofaringeo:

- Inserire il tampone nella narice, parallelamente al palato (non verso l'alto) fino a quando non si incontra resistenza o la distanza è equivalente a quella tra l'orecchio e la narice del paziente, indicando il contatto con il rinofaringe.
- Strofinare e arrotolare delicatamente il tampone. Lasciare il tampone in posizione per alcuni secondi per assorbire le secrezioni.
- Rimuovere lentamente il tampone ruotandolo. I campioni possono essere raccolti da entrambe le narici usando lo stesso tampone, ma non è necessario raccogliere campioni da entrambi i lati se la punta è satura di liquido della prima raccolta.

Campione orofaringeo:

- Inserire delicatamente un tampone sterile nella faringe e raccogliere le secrezioni strofinando più volte il tampone contro la parete faringea posteriore arrossata ed entrambi i pilastri tonsillari. Evitare di toccare la lingua, i denti e le gengive.

Nota:

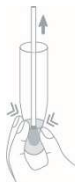
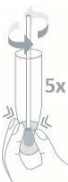
- Utilizzare solo tamponi in fibra sintetica con aste in plastica. Non utilizzare tamponi di alginato di calcio o tamponi con aste di legno, in quanto possono contenere sostanze che inattivano alcuni virus e inibiscono ulteriori test.

- I tamponi devono essere testati immediatamente dopo il prelievo. Utilizzare i campioni appena raccolti per ottenere le migliori prestazioni del test. Se il test non può essere eseguito immediatamente dopo il prelievo del campione, il tampone può essere conservato per un massimo di un'ora in una provetta pulita, asciutta e sigillata.
- Non utilizzare campioni palesemente contaminati da sangue, in quanto possono interferire con il flusso dei campioni e portare a risultati non accurati.

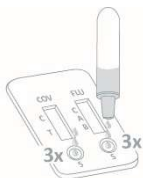
9. Procedura del Test

Portare i test, i campioni, soluzioni e/o controlli a temperatura ambiente (15-30°C) prima di eseguire il test.

1. Posizionare una provetta di estrazione pulita etichettata con l'identificazione del paziente o del controllo nell'area designata del porta reagente.
2. Staccare un'ampolla di soluzione.
3. Aprire l'ampolla girando la punta.
4. Tenere l'ampolla di soluzione in posizione verticale sopra la provetta per assicurare che l'intera soluzione fluisca nella parte inferiore. Spremere l'ampolla di soluzione e aggiungere l'intero contenuto alla provetta di estrazione senza toccare il bordo della stessa.
5. Inserire il tampone con il campione raccolto nella provetta. Far ruotare il tampone e strizzarlo almeno 5 volte comprimendo la parete della provetta di estrazione contro il tampone per estrarre gli antigeni contenuti nel tampone.
6. Rimuovere il tampone, premendo con forza contro la parete del tubo per far fuoriuscire più liquido possibile. Smaltire il tampone secondo le linee guida per la gestione degli agenti infettivi.



7. Rimuovere la cassetta dal contenitore e utilizzarla il più presto possibile. I migliori risultati si ottengono se il test viene eseguito immediatamente dopo l'apertura della confezione di alluminio. Etichettare la cassetta del test con identificazione del paziente o del controllo.
8. Posizionare il test a cassetta su una superficie pulita e piana.
9. Applicare un tappo contagocce alla provetta di estrazione, capovolgere la provetta e trasferire 3 gocce (circa



60 µL) della soluzione estratta in ogni pozzetto (S) della cassetta.

10. Avviare il timer.
11. Attendere che compaiano le linee colorate. Leggere il risultato del test dopo 15 minuti. Non interpretare il risultato dopo più di 20 minuti.



15 min

10. Interpretazione dei risultati

Positivo per COVID-19 Ag:

Una linea colorata si sviluppa nella regione della linea di controllo 'C' ed un'altra linea colorata nella regione della linea di prova 'T'.



Positivo per il virus dell'influenza di tipo A:

Si sviluppa una linea colorata nella regione della linea di controllo "C" ed una linea colorata nella regione della linea del test "A".



Positivo per il virus dell'influenza di tipo B:

Si sviluppa una linea colorata nella regione della linea di controllo "C" ed una linea colorata nella regione della linea del test "B".

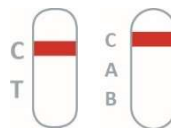


Nota bene: È possibile una combinazione di risultati positivi per vari parametri.

Nota: L'intensità del colore nella regione della linea di prova 'T', 'A' o 'B' può variare a seconda della concentrazione di SARS-CoV-2 e degli antigeni delle nucleoproteine virali del virus dell'influenza di tipo A e B nel campione. Qualsiasi tonalità di colore nella regione della linea di prova T, 'A' or 'B' deve essere considerata un risultato positivo. Nota questo test qualitativo non è in grado di determinare la concentrazione dell'analita nel campione.

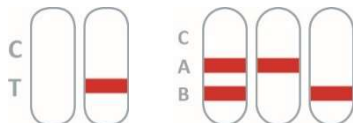
Negativo:

In ogni regione della linea di controllo 'C' si sviluppa una linea colorata. Non si sviluppano linee nelle regioni "T", "A" e "B" della linea di prova.



Invalido

La linea di controllo (C) non compare. I risultati di qualsiasi test che non abbia prodotto alcuna linea di controllo entro i tempi di lettura indicati, non vanno presi in considerazione. In tal caso si consiglia di rivedere la procedura e ripetere il test utilizzando un nuovo test a cassetta. Se il problema persiste, si consiglia di interrompere immediatamente l'utilizzo dello stesso lotto di test e contattare il proprio distributore.



Un volume insufficiente di campione, procedure operative scorrette o test scaduti sono tra le principali cause che potrebbero impedire la comparsa della linea di controllo.

11. Controllo Qualità

Un controllo procedurale interno è inserito nel test a cassetta:

La linea colorata che compare in corrispondenza della regione della linea di controllo (C) è da considerarsi un controllo procedurale interno. Ciò conferma che è stato aggiunto il giusto volume di campione, che la migrazione lungo la membrana è avvenuta correttamente e che sono state applicate le corrette tecniche procedurali.

La *Buona Pratica di Laboratorio* (GLP) raccomanda l'impiego di metodi di controllo al fine di confermare la corretta performance del test.

12. Limiti del Test

- Test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus è esclusivamente per uso diagnostico professionale *in-vitro*. Il test deve essere utilizzato per la rilevazione qualitativa della SARS-CoV-2 e degli antigeni delle nucleoproteine virali del virus dell'influenza di tipo A e B solo in campioni nasali, nasofaringei o orofaringei umani. Con questo test qualitativo non è possibile determinare né il valore quantitativo né il tasso di aumento/diminuzione della concentrazione di SARS-CoV-2 e degli antigeni delle nucleoproteine virali dell'influenza di tipo A e B.
- Il test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus rileva solo la presenza di SARS-CoV-2 e di antigeni nucleoproteici virali dell'influenza di tipo A e B nei campioni e non deve essere utilizzato come unico riferimento per la diagnosi di COVID-19 e di influenza A o B.
- Con il test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus è possibile rilevare sia virus SARS-CoV-2 vitali e non vitali che virus dell'influenza di tipo A e B.
- Le sezioni "Raccolta e preparazione dei campioni" e "Procedura del test" devono essere seguite attentamente durante il test. Non seguirle può portare a risultati non accurati del test perché la concentrazione dell'antigene nel tampone dipende fortemente dalla procedura corretta.
- Come per tutti i test diagnostici, tutti i risultati ottenuti andrebbero interpretati in congiunzione con altre informazioni cliniche reperibili dal medico.
- Nel corso dell'infezione da SARS-CoV-2 o influenza A o B, la concentrazione di antigeni nucleoproteici virali può scendere al di sotto del limite di rilevazione del test.
- Se il risultato del test è negativo ma i sintomi clinici persistono, si consiglia di eseguire altri test utilizzando altri metodi clinici di analisi. Un risultato negativo non preclude in alcun momento la possibilità di un'infezione da SARS-CoV-2 o da influenza A o B e deve essere confermato con un test molecolare.
- Sono necessari ulteriori test per differenziare qualsiasi sottotipo o ceppo specifico di virus influenzale A e B in accordo con i dipartimenti di salute pubblica statali o locali.
- Gli anticorpi monoclonali possono non riuscire a rilevare o rilevare con minore sensibilità gli antigeni del virus dell'influenza A che hanno subito lievi cambiamenti di aminoacidi nella regione epitopica interessata.
- Gli individui che hanno ricevuto il vaccino antinfluenzale A somministrato per via nasale possono avere risultati positivi al test fino a tre giorni dopo la vaccinazione.
- I risultati positivi non precludono la co-infezione con altri agenti patogeni.

- I bambini tendono a liberarsi del virus dell'influenza più abbondantemente e per periodi di tempo più lunghi rispetto agli adulti. Pertanto, i campioni di analisi degli adulti possono spesso produrre una sensibilità inferiore rispetto ai campioni dei bambini.
- I valori predittivi positivi e negativi dipendono fortemente dalla prevalenza. La prevalenza locale deve essere presa in considerazione quando si interpretano i risultati dei test diagnostici.

13. Valori attesi

Le particelle virali SARS-CoV-2 sono normalmente presenti nelle vie respiratorie dei pazienti affetti da COVID-19. Un risultato positivo del test può indicare un'infezione acuta. Le concentrazioni di virus nei campioni nasali, nasofaringei o orofaringei possono variare nel corso della malattia e possono scendere al di sotto del limite di rilevazione dei test rapidi, anche se i pazienti mostrano ancora i sintomi. Al contrario, il virus potrebbe continuare ad essere rilevabile per lunghi periodi di tempo anche in pazienti convalescenti. Non si può escludere una possibile infettività dei soggetti sottoposti al test in base ai risultati negativi del test.

In media, dal 3 al 10% degli adulti non vaccinati si infetta ogni anno con l'influenza (il numero di infezioni varia in modo significativo a seconda dei ceppi attualmente più diffusi). Un risultato positivo del test rapido può indicare la presenza di antigeni virali del virus dell'influenza di tipo A e/o B nel materiale del campione, suggerendo un'infezione acuta da influenza A e/o B. Poiché i pazienti potrebbero anche acquisire coinfezioni con altre gravi malattie respiratorie, si raccomanda di effettuare ulteriori test per altri agenti infettivi virali e batterici.

14. Caratteristiche di prestazione

Prestazioni cliniche

Sensibilità e specificità diagnostica

Il test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus è stato valutato con tamponi nasali clinici il cui stato è stato confermato mediante RT-PCR.

I risultati sono rappresentati nelle seguenti tabelle.

RT-PCR		No. of specimens	NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Test		
			Influenza A	Influenza B	SARS-CoV-2
Influenza A	Positivo	42	38+/4-	0+/42-	0+/42-
Influenza B	Positivo	18	0+/18-	16+/2-	0+/18-
SARS-CoV-2	Positivo	102	0+/102-	0+/102-	99+/3-
SARS-CoV-2 +Influenza A/B	Negativo	571	4+/567-	4+/567-	2+/569-

Il test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Test non ha mostrato alcuna reazione crociata dei parametri con i campioni clinici.

NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Test (COVID-19 Ag)	RT-PCR		
	Positivo	Negativo	Total
	Positivo	99	2
Negativo	3	629	632
Totale	102	631	733

Sensibilità diagnostica: 97,06% (91,71% - 98,99%)*

Specificità diagnostica: 99,68% (98,85% - 99,91%)*

Accordo complessivo: 99,32% (98,41% - 99,71%)*

*Intervallo di confidenza del 95%.

NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Test (Influenza A)	RT-PCR		
	Positivo	Negativo	Total
	Positivo	38	4
Negativo	4	687	691
Totale	42	691	733

Sensibilità diagnostica: 90,48% (77,93% - 96,23%)*

Specificità diagnostica: 99,42% (98,52% - 99,77%)*

Accordo complessivo: 98,91% (97,86% - 99,45%)*

*Intervallo di confidenza del 95%.

NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Test (Influenza B)	RT-PCR		
	Positivo	Negativo	Total
	Positivo	16	4
Negativo	2	711	713
Totale	18	715	733

Sensibilità diagnostica: 88,89% (67,20% - 96,90%)*

Specificità diagnostica: 99,44% (98,57% - 99,78%)*

Accordo complessivo: 99,18% (98,23% - 99,45%)*

*Intervallo di confidenza del 95%.

Prestazioni analitiche

Studio di sensibilità analitica (limite di rilevazione)

Il limite di rilevazione del 95% del test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus per la SARS-CoV-2 è di 75,5 TCID₅₀/mL ed è stato determinato mediante diluizione del virus inattivato della SARS-CoV-2.

Le concentrazioni determinate come limite di rilevazione del 95% per ogni ceppo A/B dell'influenza testato sono elencate di seguito:

Influenza A: Brisbane/59/2007 (H1N1), 1,32 × 10³ TCID₅₀/mL

Influenza A: Hong Kong/4801/2014 (H3N2), 5,68 × 10² TCID₅₀/mL

Influenza B: Brisbane/60/2008, 1,54 × 10³ TCID₅₀/mL

Influenza B: Phuket/3073/2013, 2,18 × 10³ TCID₅₀/mL

Campo di misura

Non è stato osservato alcun effetto prozona durante il test dei virus SARS-CoV-2 inattivati (fino a 1,51 × 10⁶ TCID₅₀/mL) e dei seguenti ceppi di Influenza inattivati:

H1N1 (2,64 × 10⁶ TCID₅₀/mL), H3N2(1,136 × 10⁶ TCID₅₀/mL),

B/Brisbane/60/2008 (3,08 × 10⁶ TCID₅₀/mL),

B/Phuket/3073/2013 (1,136 × 10⁶ TCID₅₀/mL).

Reattività analitica

I ceppi di virus A e B dell'influenza umana, aviaria o di altri animali di derivazione animale elencati di seguito sono stati testati e hanno mostrato una reazione positiva con il test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Test.

Ceppi
SARS-CoV-2
A/Brisbane/59/2007 (H1N1)
A/Nuova Caledonia/20/1999 (H1N1)
A/PR/8/34 (H1N1)
A/Solomon Islands/03/2006 (H1N1)
A/California/07/2009 (H1N1pdm)
A/Canada/6294/2009 (H1N1pdm)
A/Brisbane/10/2007 (H3N2)
A/HK/8/68 (H3N2)
A/Texas/50/2012 (H3N2)
A/Victoria/361/2011 (H3N2)
A/Wisconsin/67/2005 (H3N2)
A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)
A/Cambodia/R0405050/2007(08/216) (H5N1)
A/Netherlands/12/2000(07/336)
A/Hongkong/1073/1999(08/208)
A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019
A/Hong Kong/2671/2019
B/Brisbane/60/2008
B/Malaysia/2506/2004
B/Massachusetts/2/2012
B/Phuket/3073/2013
B/Texas/6/2011
B/Wisconsin/1/2010
B/Yamagata/16/1988
B/Washington/02/2019

Sostanze interferenti

Le seguenti sostanze, normalmente presenti nei campioni respiratori o introdotte artificialmente nel tratto respiratorio, sono state valutate nelle concentrazioni sotto elencate. Tutte le sostanze sono state miscelate con una diluizione di virus 1/20000 SARS-CoV-2 (1,51 × 10⁶ TCID₅₀/mL) e non hanno mostrato alcuna interferenza con il test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Test.

Sostanza	Concentrazione
Zanamivir	5 mg/mL
Oseltamivir	10 mg/mL
Artemether/Lumefantrine	50 µM
Doxycycline hyclate	70 µM
Quinine	150 µM
Lamivudine	1 mg/mL
Ribavirin	1 mg/mL
Daclatasvir	1 mg/mL
Mucina da ghiandole sottomascellari bovine, tipo I-S	100 µg/mL
EDTA-sangue umano anticoagulato	5% (v/v)
Biotin	100 µg/mL
Neosynephrin® (phenylephrine)	10% (v/v)
Afrin® Nasal Spray (oxymetazoline)	10% (v/v)
Spray salino nasale	10% (v/v)
Zicam® Gel nasale omeopatico ad azione antiallergica	5% (v/v)
Cromoglicato di sodio	20 mg/mL
Cloridrato di olopatadina	10 mg/mL
Paracetamol	199 µM
Acido acetilsalicilico	3,62 mM
Ibuprofen	2,425 mM

Sostanza	Concentrazione
Mupirocin	10 mg/mL
Tobramycin	5 µg/mL
Erythromycin	81,6 µM
Ciprofloxacina	30,2 µM

Reattività incrociata

I campioni addizionati con i seguenti agenti patogeni sono stati testati con il test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Test:

Patogeno	Concentrazione
Influenza A H1N1 virus	6×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Influenza A H3N2 virus	9×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Influenza A H5N1 virus	8×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Influenza A H7N9 virus	9×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Influenza B	3×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Adenovirus tipo 1	3×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Adenovirus tipo 2	2×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Adenovirus tipo 3	1×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Adenovirus tipo 5	4×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Adenovirus tipo 7	1×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Adenovirus tipo 55	4×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Virus respiratorio sinciziale tipo A/B	3×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Coronavirus umano 229E	3×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Coronavirus umano OC43	1×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Coronavirus umano NL63	1×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Coronavirus umano HKU1	1×10 ⁵ ng/mL
MERS-Coronavirus Florida/USA-2/Saudi Arabia.2014	4×10 ⁴ TCID ₅₀ /mL
Virus Parainfluenza tipo 1/2/3/4	1×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Rhinovirus tipo A16	1×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
<i>Legionella pneumophila</i> Bloomington-2	1×10 ⁵ cells/mL
<i>Legionella pneumophila</i> 82A3105	1×10 ⁵ cells/mL
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> K	1×10 ⁵ cells/mL
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> Erdman	1×10 ⁵ cells/mL
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> HN878	1×10 ⁵ cells/mL
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> CDC1551	1×10 ⁵ cells/mL
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> H37Rv	1×10 ⁵ cells/mL
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 475298 [Maryland (D1) 6B-17]	1×10 ⁵ cells/mL
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 178 [Poland 23F-16]	1×10 ⁵ cells/mL
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 262 [CIP 104340]	1×10 ⁵ cells/mL
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Slovakia 14-10 [29055]	1×10 ⁵ cells/mL
<i>Streptococcus pyogenes</i> T1	1×10 ⁵ cells/mL
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> mutant 22	1×10 ⁵ cells/mL
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> FH strain of Eaton Agent	1×10 ⁵ cells/mL
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> M129-B7	1×10 ⁵ cells/mL

Precisione

Ripetibilità

La ripetibilità è stata stabilita testando 10 repliche di campioni negativi, bassi e mediamente positivi utilizzando NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus più lotto di prova.

Riproducibilità

La riproducibilità è stata stabilita testando triplicati di negativi e alti negativi, così come di positivi bassi, medi e alti positivi. I test sono stati eseguiti da 6 operatori utilizzando 3 lotti di prova indipendenti NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus più lotti di prova in 3 siti diversi in 5 giorni separati.

Il test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus ha dimostrato una ripetibilità e riproducibilità accettabile. I valori negativi e

positivi sono stati identificati correttamente in più del 99% dei casi.

15. Bibliografia

- Cui J, Li F, Shi ZL, Origin and evolution of pathogenic coronaviruses, Nat Rev Microbiol 2019; 17:181-192.
- Su S, Wong G, Shi W, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses, Trends Microbiol 2016;24:490-502.
- Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis, Adv Virus Res 2011; 81:85-164.
- Murphy, B.R., and R.G. Webster, 1996. Orthomyxoviruses, pp.1397-1445. In: Fields, Virology, 3rd edition, B.N. Fields, D.M. Knipe, P.M. Howley, et al. (eds.), Lippincott-Raven, Philadelphia.
- Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 4th Edition. U.S. Department of Health and Human Services, CDC, NIH, Washington, DC (1999).
- CDC website: <http://www.cdc.gov/flu/>
- Anne Moscona. Neuraminidase Inhibitors for Influenza, 2005. The New England Journal of Medicine, 353 (13):1363-1373.

Rev. 2, 2021-01-18 BN

1. Zastosowanie

Test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus to chromatograficzny test immunologiczny w formie przepływu bocznego służący do jakościowego wykrywania wirusowego SARS-CoV-2 i antygenów nukleoproteinowych wirusa grypy typu A i typu B w próbkach z ludzkiego nosa, nosogardła lub gardła (patrz punkt 12. „Ograniczenia testu”). Test ma na celu pomoc w rozpoznaniu zakażenia SARS-CoV-2 oraz wirusa grypy typu A i B. Należy zwrócić uwagę, że stężenia wirusowych antygenów nukleoproteinowych w przebiegu choroby mogą się wahać i spaść poniżej granicy wykrywalności testu. W razie negatywnych wyników testu, nie można wykluczyć możliwej zaraźliwości osób testowanych. Test nie jest automatyzowany i nie wymaga specjalnego szkolenia ani kwalifikacji. Test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus jest przeznaczony wyłącznie do użytku profesjonalnego.

2. Wprowadzenie i znaczenie diagnostyczne

COVID-19 (Corona Virus Disease) to choroba zakaźna spowodowana niedawno odkrytym koronawirusem SARS-CoV-2. Najczęstsze objawy COVID-19 to gorączka, suchy kaszel, zmęczenie, wydzielanie płociny, duszność oraz ból gardła i ból głowy. Niektórzy pacjenci mogą odczuwać ból mięśni, dreszcze, nudności, przekrwienie błony śluzowej nosa oraz cierpieć na biegunkę. Objawy te zaczynają się stopniowo i w większości przypadków są łagodne. Niektóre osoby zarażają się, ale nie rozwijają objawów i nie czują się niekomfortowo. Większość osób (około 80%) dochodzi do siebie po chorobie bez potrzeby specjalnego leczenia. Około jedna na sześć osób zarażonych COVID-19 poważnie zachoruje i ma trudności z oddychaniem. U osób starszych i osób z wcześniej istniejącymi schorzeniami, takimi jak wysokie ciśnienie krwi, cukrzyca, problemy z sercem z dużym prawdopodobieństwem choroba będzie miała ciężki przebieg.

COVID-19 jest przenoszony drogą kropelkową przez zarażone osoby, poprzez kichanie, kaszel lub mówienie. Szacunkowo okres inkubacji COVID-19 wynosi od 1 do 14 dni, w których ludzie mogą już być zakaźni bez wykazywania objawów choroby.

Influenza to wysoce zaraźliwa infekcja wirusowa górnych dróg oddechowych, która charakteryzuje się zmiennością antygenów, sezonowością oraz oddziaływaniem na społeczeństwo. Przy obydwóch głównych typach (A i B) wirusa Influenza, podtypy Influenza A różnią się zmiennością antygenów glikoprotein powierzchniowych (hemaglutynina i neuramini-daza). Wirus Influenza typu A wykazuje najwyższą chorobowość i znajduje się w połączeniu z najbardziej poważnymi epidemiami. Influenza może prowadzić, w szczególności u dzieci, osób starszych i pacjentów z przewlekłymi chorobami dróg oddechowych, do ciężkich komplikacji jak zapalenie oskrzeli lub zapalenie płuc. Najczęściej jednak występuje delikatna infekcja wirusowa, która przenoszona jest przez wydzielinę dróg oddechowych, czyli kaszel lub kichanie. Ponieważ wiele innych infekcji wirusowych wykazuje objawy grypopodobne, należy przeprowadzać badania laboratoryjne, w celu odróżnienia grypy i innych ostrych chorób układu oddechowego.

Złotym standardem w diagnostyce laboratoryjnej jest RT-PCR z czułością i swoistością prawie 100%. Jednak jako metoda

laboratoryjna nie pozwala na natychmiastową diagnozę i wymaga wykwalifikowanego personelu i drogiego sprzętu laboratoryjnego. Jednak leki przeciwwirusowe na grypę, które są dostępne od późnych lat 90-tych działają najlepiej, gdy podaje się je wcześniej (w przeciągu 48 godzin) od wystąpienia choroby. Szybkie testy do wykrywania antygeny grypy mogą zatem pozwolić na skuteczne leczenie przeciwvirusowe w odpowiednim czasie, aby poprawić opiekę zdrowotną pacjenta i obniżyć koszty opieki zdrowotnej.

3. Zasada działania testu

Test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus to chromatograficzny test immunologiczny w formie przepływu bocznego służący do jakościowego wykrywania wirusowego SARS-CoV-2 oraz antygenów nukleoproteinowych wirusa grypy typu A i typu B w próbkach z ludzkiego nosa, nosogardła lub gardła.

Test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus zawiera dwa wewnętrzne paski testowe (lewa strona kasyety testowej: test COVID-19 Ag, prawa strona kasyety testowej: test Influenza A/B).

Przeciwciała przeciw-SARS-CoV-2 są unieruchamiane w obszarze linii testowej „T” membrany. Przeciwciała przeciw wirusowi grypy typu A i typu B są unieruchamiane w odpowiednim obszarze linii testowej „A” i „B” membrany. Próbkę umieszcza się w próbówce ekstrakcyjnej z buforem w celu uwolnienia antygenów nukleoproteinowych wirusa SARS-CoV-2 i wirusa grypy typu A i typu B. Podczas testu wyekstrahowane antygeny, jeśli są obecne w próbce, wiążą się z przeciwciałami przeciw-SARS-CoV-2 i / lub przeciw wirusowi grypy typu A i / lub B, które są sprzężone z kolorowymi cząstkami i wstępnie powlekane na płytce z próbką kasyety testowej. Mieszanka wędruje następnie przy pomocy sił kapilarnych wzdłuż membrany i zachodzi w interakcję z odczynnikami znajdującymi się na membranie. Kompleksy są następnie przechwytywane przez przeciwciała przeciw SARS-CoV-2 i wirusowi grypy typu A i B w obszarach linii testowej „T”, jak również „A” i „B”. Nadmiar cząstek zostaje wypłany w obszarze linii kontrolnej (C). Obecność kolorowej linii w obszarze linii testowej „T” i / lub „A” i / lub „B” wskazuje na wynik pozytywny. Brak kolorowej linii w obszarze linii testowej „T” i / lub „A” i / lub „B” wskazuje na wynik ujemny.

Pojawienie się kolorowej linii w obszarze linii kontrolnej „C” służy jako kontrola procesu i wskazuje, że dodano wystarczającą objętość próbki i że membrana jest wystarczająco nasączona.

4. Materiały zawarte w zestawie

- 20 testów kasetowych NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus
- Materiał dodatkowy, dostarczony zgodnie z dyrektywą 93/42/EWG:

Ze względu na możliwe braki w dostawach akcesoriów medycznych związanych z COVID-19 producent wymazówek może ulec zmianie. Dlatego też załączone wymazówki pochodzą od jednego z niżej wymienionych producentów.

- a) 20 sterylnych wymazówek, CE 0197



Jianguo Changfeng Medical Industry Co., Ltd
Touqiao Town, Guangling District, Yangzhou,
Jianguo 225109 China (upoważniony reprezentant
w UE Llins Service & Consulting GmbH, Obere
Seegasse 34/2, 69124 Heidelberg, Germany)

b) 20 sterylnych wymazówek, CE 0197



Jiangsu Rongye Technology Co., LTD, Touqiao Town, Yangzhou City, Jiangsu Province, China (upoważniony reprezentant w UE Riomavix S.L., Calle de Almansa 55, 1D, Madrid 28039 Spain)

c) 20 sterylnych wymazówek, CE 0197



CITOTEST LABWARE MANUFACTURING CO., LTD No.48, Xinxu Road, Haimen, Jiangsu province (upoważniony reprezentant w UE WellKang Ltd, Enterprise Hub, NW Business Complex, 1 Beraghmore Rd., Derry, BT48 8SE, Northern Ireland)

- 20 próbek ekstrakcyjnych wraz z zakraplaczami
- 20 ampulek z buforem „Buffer” do jednorazowego użytku (po 300 µL każda)*
- 1 stojak na odczynnik
- 1 instrukcja obsługi

* Bufor zawiera następujący środek konserwujący: ProClin™ 300: <0,03%.

Detergenty zawarte w buforze liżują i neutralizują wirusa.

Zgodnie z rozporządzeniem (WE) nr 1272/2008 CLP nie jest wymagane oznakowanie zagrożeń. Stężenia są poniżej limitów zgłoszenia.

5. Dodatkowo potrzebne materiały

- Stoper

6. Data ważności i przechowywanie odczynników

Zestawy testowe powinny być przechowywane w temperaturze 2-30°C, do daty podanej na opakowaniu. Testy kasetowe są stabilne do daty użyteczności podanej na opakowaniu foliowym. Kasetka testowa musi zostać w zamkniętym opakowaniu foliowym aż do momentu jej użycia. Nie zamrażać zestawów testowych. Nie stosować kontroli pozytywnej po upływie daty użyteczności podanej na opakowaniu. Test i komponenty testu należy chronić przed kontaminacją. Testu nie należy używać przy oznakach mikrobiologicznej kontaminacji lub wytrąceniu. Biologiczne zanieczyszczenie urządzeń dozujących, zbiorników lub próbek, może prowadzić do błędnych wyników.

7. Ostrzeżenia i środki ostrożności

- Tylko do profesjonalnej diagnostyki *in-vitro*.
- Przed przeprowadzeniem testu należy dokładnie przeczytać całą instrukcję obsługi.
- Nie używać testu po upływie daty użyteczności podanej na opakowaniu.
- Nie należy używać żadnych części zestawu testowego, jeśli opakowanie jest uszkodzone.
- Testy są przeznaczone do jednorazowego użytku.
- Nie pipetować próbek na pole reakcyjne (pole wyniku).
- Aby uniknąć zanieczyszczenia, nie należy dotykać pola reakcyjnego (pola wyniku).
- W celu uniknięcia zanieczyszczenia krzyżowego należy używać każdorazowo nowej próbki dla każdej próbki.
- Nie wymieniać lub mieszać elementów składowych z różnych zestawów testowych.

- Nie używać bufora, jeśli pojawiła się zmiana koloru lub zmętnienie. Przebarwienia lub zmętnienie mogą być oznaką zanieczyszczenia mikrobiologicznego.
- Nie jeść, nie pić ani nie palić w obszarze pracy z próbkami lub zestawem testowym.
- Podczas pobierania próbek, przygotowywania i przeprowadzania testów należy nosić odpowiednie środki ochrony osobistej, takie jak maski na twarz, fartuchy ochronne, rękawice i okulary ochronne.
- Traktować wszystkie próbki tak, jakby zawierały zakaźne odczynniki. Należy zwrócić uwagę na zaistniałe środki ostrożności dla mikrobiologicznego ryzyka, podczas wszystkich procesów jak również standardowych dyrektyw dla odpowiedniej utylizacji próbek.
- Dalsze przetwarzanie próbek i postępowanie z pacjentem powinno odbywać się zgodnie z lokalnymi wytycznymi i przepisami.
- Test ten zawiera produkty pochodzenia zwierzęcego. Certyfikowana wiedza o pochodzeniu i/lub o stanie sanitarnym zwierząt nie gwarantuje braku przenoszonych patogenów. Dlatego zaleca się, aby te produkty były traktowane jako potencjalnie zakaźne. Posługując się nimi, należy przestrzegać standardowych środków ostrożności, np. unikać poknięcia lub wdychania.
- Temperatury mogą wpływać na wyniki testu.
- Zużyte materiały testowe powinny być zutylizowane zgodnie z lokalnymi zaleceniami.

8. Pobieranie, przygotowywanie i przechowywanie próbek

Próbki z nosa:

- Jest bardzo ważne, aby zebrać jak najwięcej wydzieliny z nosa. Włożyć wymazówkę do nozdrza.
- Delikatnie włożyć wymazówkę, aż do momentu pocucia oporu w obszarze małżowiny nosowej (do około 2,5 cm w głąb nozdrza).
- Delikatnie obracać wymazówkę 5 razy o ścianę nosa, aby upewnić się, że zostały pobrane zarówno śluz jak i komórki.
- Powoli wyjmować wymazówkę, kontynuując jej obracanie.
- Powtórzyc procedurę używając tej samej wymazówki i wprowadzić ją do drugiego nozdrza. Upewnić się, że z obu nozdrzy pobrano odpowiednią objętość próbki.

Próbki z nosogardła:

- Włożyć wymazówkę do nozdrza równoległe do podniebienia (nie do góry) do momentu wyczucia oporu lub odległości od ucha pacjenta do nozdrza pacjenta, co wskazuje na kontakt z nosogardłem.
- Pociierać i delikatnie obracać wymazówkę. Pozostawić wymazówkę na miejscu na kilka sekund, aby zebrać wydzielinę.
- Powoli wyjąć wymazówkę, obracając ją. Próbkę można pobierać z obu nozdrzy tą samą wymazówką. Nie ma jednak konieczności pobierania próbek z obu stron, jeśli końcówka jest nasycona wydzieliną z pierwszego pobrania.

Próbki z gardła:

- Ostrożnie włożyć sterylną wymazówkę do gardła i zebrać wydzielinę, pocierając wymazówką o zaczerwienioną tylną ścianę gardła i łuki podniebienne. Nie należy dotykać języka, zębów ani dziąseł.

Wskazówka:

- Używać wyłącznie wymazówek z włókien syntetycznych, z trzonkiem z tworzywa sztucznego. Nie należy używać wymazówek z alginianu wapnia ani wymazówek z drewnianym trzonkiem, ponieważ mogą one zawierać substancje, które inaktywują niektóre wirusy i uniemożliwiają dalsze badania.
- Próbkę wymazówką należy badać natychmiast po pobraniu. Używać świeżo zebranych próbek, aby uzyskać najlepszą wydajność testu. Jeśli testu nie można przeprowadzić bezpośrednio po pobraniu próbki, wymazówkę można przechowywać maksymalnie przez jedną godzinę w czystej, suchej i szczelnie zamkniętej probówce.
- Nie należy używać próbek, które są wyraźnie zanieczyszczone krwią, ponieważ może to zakłócać przepływ próbek i prowadzić do nieprawidłowych wyników testu.

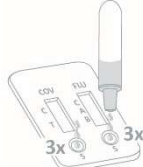
9. Przeprowadzanie testu

Przed przeprowadzeniem testu, doprowadzić wszystkie testy, próbki i/albo kontrole do temperatury pokojowej (15-30°C).

1. Umieścić czystą probówkę ekstrakcyjną oznaczoną identyfikatorem pacjenta lub kontroli, w wyznaczonym miejscu uchwytu na odczynniku.
 2. Wyciągnąć/oddzielić ampulkę z buforem.
 3. Otworzyć ampulkę z buforem poprzez odkręcenie końcówki.
 4. Ampulkę z buforem trzymać pionowo nad probówką, aby upewnić się, że cały roztwór buforowy dostanie się do dolnej części. Ścisnąć ampulkę z buforem i wlać cały roztwór buforowy do próbki ekstrakcyjnej, nie dotykając krawędzi próbki.
 5. Włożyć wymazówkę z pobraną próbką do próbki. Zakręcić wacikiem i ścisnąć go przynajmniej 5 razy, przyciskając wacik o ściankę próbki, aby wyodrębnić antygeny zawarte w waciku.
 6. Wyciągnąć wacik, przyciskając go mocno do ścianki próbki, aby uwolnić jak najwięcej płynu. Wymazówkę należy usunąć zgodnie z wytycznymi dotyczącymi obchodzenia się z czynnikami zakaźnymi.
- Uwaga:** Jeśli założony jest zakraplacz, wyekstrahowaną próbkę można przechowywać w próbce ekstrakcyjnej maksymalnie przez 1 godzinę do momentu wyjścia kasety testowej z torebki foliowej.
7. Wyciągnąć kasetę testową z opakowania foliowego i użyć ją jak najszybciej. Najlepsze wyniki zostaną uzyskane, jeśli test zostanie wykonany bezpośrednio po otwarciu foliowego opakowania. Oznaczyć kasetę testową identyfikacją pacjenta lub kontroli.



8. Umieścić kasetę testową na czystej i równej powierzchni.
9. Założyć zakraplacz na probówkę ekstrakcyjną, odwrócić probówkę i nanieść 3 krople (około 60 µL) ekstrahowanego roztworu do zagłębienia na próbkę (S) na kasecie testowej.
10. Włączyć stoper.
11. Począć, aż pojawią się kolorowe linie. Odczytać wynik testu dokładnie po 15 minutach. Nie interpretować wyniku po upływie więcej niż 20 minut.



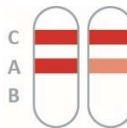
15 min

10. Interpretacja wyników**Pozytywny COVID-19 Ag:**

Jedna kolorowa linia pojawia się w obszarze linii kontrolnej „C”, a druga kolorowa linia pojawia się w obszarze linii testowej „T”.

**Pozytywny dla wirusa grypy typu A:**

Jedna kolorowa linia pojawia się w obszarze linii kontrolnej „C”, a druga kolorowa linia pojawia się w obszarze linii testowej „A”.

**Pozytywny dla wirusa grypy typu B:**

Jedna kolorowa linia pojawia się w obszarze linii kontrolnej „C”, a druga kolorowa linia pojawia się w obszarze linii testowej „B”.



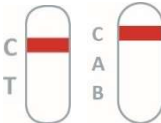
Wskazówka: kombinacja pozytywnych wyników dla różnych parametrów jest możliwa.

Wskazówka:

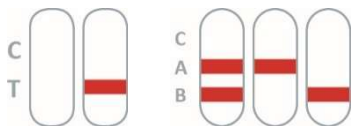
Intensywność koloru w obszarze linii testowej „T”, „A” lub „B” może zmieniać się w zależności od stężenia wirusowego SARS-CoV-2 oraz antygenów nukleoproteinowych wirusa grypy typu A i typu B w próbce. Każdy odcień w obszarze linii testowej „T”, „A” lub „B” należy uznać za wynik dodatni. Należy mieć na uwadze, że przy tym teście rozchodzi się o test jakościowy i że test nie może określać stężenia analizów w próbce.

Negatywny:

W obszarze linii kontrolnej „C” pojawi się kolorowa linia. W obszarze linii testowej „T”, „A” i „B” nie pojawia się żadna kolorowa linia.

**Nieważny:**

Linia kontrolna nie pojawia się. Wyniki testów, które po ustalonym czasie odczytu nie wytworzyły linii kontrolnej, muszą zostać odrzucone. Należy sprawdzić przebieg procesu i powtórzyć badanie przy pomocy nowej kasety testowej. Jeżeli problem będzie występował nadal, nie używać już tego zestawu testowego i skontaktować się z dystrybutorem.



Niewystarczająca objętość próbki, przeterminowane testy lub niewłaściwy sposób użytkowania testu, są najprawdopodobniej przyczynami niepojawienia się linii kontrolnej.

11. Kontrola jakości

Test kasetowy zawiera wewnętrzną kontrolę procesową: niebieska linia pojawiająca się w każdym obszarze linii kontrolnej „C” służy jako wewnętrzna kontrola procesowa. Potwierdza ona dodanie wystarczającej ilości próbki, prawidłowe przeprowadzenie testu oraz wystarczające nasączenie membrany.

Dobra praktyka laboratoryjna zaleca stosowanie materiałów kontrolnych do oznaczania poprawnej wydajności zestawu testowego.

12. Ograniczenia testu

- Test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus jest przeznaczony wyłącznie do profesjonalnej diagnostyki *in-vitro*. Test powinien być stosowany wyłącznie do jakościowego wykrywania antygenów nukleoproteinowych wirusa SARS-CoV-2 i wirusa grypy typu A i typu B w próbkach z ludzkiego nosa, nosogardła i gardła. Za pomocą tego testu jakościowego nie można określić wartości ilościowej ani szybkości wzrostu/tempa spadku stężenia antygenów nukleoproteinowych wirusa SARS-CoV-2 i wirusa grypy typu A i B.
- Test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus wykazuje jedynie obecność w próbce antygenów nukleoproteinowych wirusowego SARS-CoV-2 i wirusa grypy typu A i B i nie należy ich traktować jako jedyne kryterium diagnozy COVID-19 i grypy A lub B.
- Za pomocą testu NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus można wykryć zarówno żywotne, jak i nieżywotne wirusy SARS-CoV-2, a także wirusy grypy typu A i B.
- Podczas badania należy uważnie przestrzegać rozdziałów „Pobieranie, przygotowywanie i przechowywanie próbek” oraz „Przeprowadzenie testu”. Nieprzestrzeganie tych punktów może prowadzić do nieprawidłowych wyników, ponieważ stężenie antygeny w wymazie w dużym stopniu zależy od prawidłowego wykonania.
- Taj jak w przypadku innych testów diagnostycznych, wszystkie wyniki muszą być interpretowane, w połączeniu z kolejnymi klinicznymi informacjami, które udostępnione są lekarzowi.
- W przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 lub grypy A lub B - stężenie wirusowych antygenów nukleoproteinowych może spaść poniżej granicy wykrywalności testu.
- Jeżeli wynik testu jest negatywny, a objawy kliniczne dalej będą się utrzymywać, zaleca się przeprowadzenie dodatkowych badań, przy zastosowaniu innych metod klinicznych. Negatywny wynik nigdy nie wyklucza możliwości zakażenia SARS-CoV-2 lub grypy A lub B - i powinien być potwierdzony testem molekularnym.

- Wymagane są dodatkowe testy w celu rozróżnienia poszczególnych podtypów lub szczepów wirusa grypy A i B w porozumieniu z państwowymi lub lokalnymi służbami zdrowia publicznego.
- Przeciwciała monoklonalne mogą nie wykryć lub wykryć z mniejszą czułością antygeny wirusa grypy A, które przeszły niewielkie zmiany aminokwasów w docelowym fragmencie epitopu.
- Osoby, które otrzymały donosową szczepionkę przeciw grypie A, mogą mieć pozytywne wyniki testu do trzech dni po szczepieniu.
- Pozytywne wyniki nie wykluczają koinfekcji innymi patogenami.
- Dzieci mają tendencję do bardziej intensywnego i dłuższego wydalania wirusa grypy niż dorośli. Dlatego próbki do badań od dorosłych osób mogą często dawać niższą czułość niż próbki od dzieci.
- Pozytywne i negatywne wartości predykcyjne w dużym stopniu zależą od chorobowości. Przy interpretacji wyników badań diagnostycznych należy wziąć pod uwagę lokalne rozpowszechnienie choroby.

13. Oczekiwane wartości

Cząsteczki wirusa SARS-CoV-2 są zwykle obecne w drogach oddechowych pacjentów z COVID-19. Pozytywny wynik testu może wskazywać na ostrą infekcję. Stężenia wirusa w wymazach z nosa, nosogardła lub gardła mogą się zmieniać w miarę postępu choroby i mogą spaść poniżej granicy wykrywalności szybkich testów, nawet jeśli u pacjenta nadal występują objawy. I odwrotnie, wirus może być nadal wykrywalny przez dłuższy czas u pacjentów w trakcie rekonwalescencji. W razie negatywnych wyników testu, nie można wykluczyć możliwej zaraźliwości osób testowanych.

Każdego roku od 3 do 10% nieszczepionych osób dorosłych zaraża się grypą (liczba zakażeń jest bardzo zróżnicowana w zależności od obecnie najczęściej występujących szczepów). Dodatni wynik szybkiego testu może wskazywać na obecność w próbce antygenów nukleoprotein wirusa grypy typu A i/lub typu B, co wskazuje na ostre zakażenie wirusem grypy typu A i / lub typu B. Ponieważ pacjenci mogą nabawić się koinfekcji z innymi ciężkimi chorobami układu oddechowego, zaleca się dodatkowe badania na obecność innych patogenów wirusowych i bakteryjnych.

14. Charakterystyka testu

Wydajność kliniczna

Czułość i swoistość diagnostyczna

Test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus został oceniony na podstawie klinicznych próbek pobranych z nosa, których status został potwierdzony przez metodę RT-PCR.

Wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

		NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Test			
RT-PCR		Ilość próbek	Influenza A	Influenza B	SARS-CoV-2
Influenza A	Pozytywny	42	38+/4-	0+/42-	0+/42-
Influenza B	Pozytywny	18	0+/18-	16+/2-	0+/18-
SARS-CoV-2	Pozytywny	102	0+/102-	0+/102-	99+/3-
SARS-CoV-2 + Influenza A/B	Negatywny	571	4+/567-	4+/567-	2+/569-

Test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus nie wykazał żadnej reaktywności krzyżowej pomiędzy parametrami z próbkami klinicznymi.

		RT-PCR		
NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Test (COVID-19 Ag)		Pozytywny	Negatywny	Razem
	Pozytywny	99	2	101
	Negatywny	3	629	632
	Razem	102	631	733

Czułość diagnostyczna: 97,06% (91,71% - 98,99%)*

Swoistość diagnostyczna: 99,68% (98,85% - 99,91%)*

Ogólna zgodność: 99,32% (98,41% - 99,71%)*

*95% przedział ufności

		RT-PCR		
NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Test (Influenza A)		Pozytywny	Negatywny	Razem
	Pozytywny	38	4	42
	Negatywny	4	687	691
	Razem	42	691	733

Czułość diagnostyczna: 90,48% (77,93% - 96,23%)*

Swoistość diagnostyczna: 99,42% (98,52% - 99,77%)*

Ogólna zgodność: 98,91% (97,86% - 99,45%)*

*95% przedział ufności

		RT-PCR		
NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Test (Influenza B)		Pozytywny	Negatywny	Razem
	Pozytywny	16	4	20
	Negatywny	2	711	713
	Razem	18	715	733

Czułość diagnostyczna: 88,89% (67,20% - 96,90%)*

Swoistość diagnostyczna: 99,44% (98,57% - 99,78%)*

Ogólna zgodność: 99,18% (98,23% - 99,45%)*

*95% przedział ufności

Właściwości analityczne

Analityczne badanie czułości (granica wykrywalności)

95% granica wykrywalności testu NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus wynosi 75,5 TCID₅₀/mL dla SARS-CoV-2 i została określona poprzez rozcieńczenie inaktywowanego wirusa SARS-CoV-2.

Stężenia określone jako 95% granica wykrywalności dla każdego badanego szczepu grypy A/B są wymienione poniżej:

Grypa A: Brisbane/59/2007 (H1N1), 1,32 × 10³ TCID₅₀/mL

Grypa A: Hongkong/4801/2014 (H3N2), 5,68 × 10² TCID₅₀/mL

Influenza B: Brisbane/60/2008, 1,54 × 10³ TCID₅₀/mL

Grypa B: Phuket/3073/2013, 2,18 × 10³ TCID₅₀/mL

Zakres pomiaru

Podczas badania inaktywowanego wirusa SARS-CoV-2 (do 1,51 × 10⁶ TCID₅₀/mL) oraz następujących inaktywowanych szczepów grypy nie zaobserwowano działania prozone:

H1N1 (2,64 × 10⁶ TCID₅₀/mL), H3N2 (1,136 × 10⁶ TCID₅₀/mL),

B/Brisbane/60/2008 (3,08 × 10⁶ TCID₅₀/mL),

B/Phuket/3073/2013 (1,136 × 10⁶ TCID₅₀/mL)

Reaktywność analityczna

Wymienione poniżej szczepy wirusa grypy A i B u ludzi, ptaków i innych zwierząt zostały zbadane i wykazały pozytywną reakcję testu NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus.

Szczepy
SARS-CoV-2
A/Brisbane/59/2007 (H1N1)
A/New Caledonia/20/1999 (H1N1)
A/PR/8/34 (H1N1)
A/Solomon Islands/03/2006 (H1N1)
A/California/07/2009 (H1N1pdm)
A/Canada/6294/2009 (H1N1pdm)
A/Brisbane/10/2007 (H3N2)
A/HK/8/68 (H3N2)
A/Texas/50/2012 (H3N2)
A/Victoria/361/2011 (H3N2)
A/Wisconsin/67/2005 (H3N2)
A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)
A/Cambodia/R0405050/2007(08/216) (H5N1)
A/Netherlands/12/2000(07/336)
A/Hongkong/1073/1999(08/208)
A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019
A/Hong Kong/2671/2019
B/Brisbane/60/2008
B/Malaysia/2506/2004
B/Massachusetts/2/2012
B/Phuket/3073/2013
B/Texas/6/2011
B/Wisconsin/1/2010
B/Yamagata/16/1988
B/Washington/02/2019

Substancje interferujące

Następujące substancje, zwykle obecne w próbkach z dróg oddechowych lub sztucznie wprowadzone do dróg oddechowych, zostały ocenione przy stężeniach podanych poniżej. Wszystkie substancje zostały zmieszane z 1/20000

rozcieńczeniem wirusa SARS-CoV-2 ($1,51 \times 10^6$ TCID₅₀/mL) i nie wykazały żadnych zakłóceń z testem NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus.

Substancja	Koncentracja
Zanamivir	5 mg/mL
Osetamivir	10 mg/mL
Artemether/Lumefantrin	50 µM
Doxycyclinhydrochlorid	70 µM
Chinina	150 µM
Lamivudin	1 mg/mL
Ribavirin	1 mg/mL
Daclatasvir	1 mg/mL
Mucyna z gruczołów podszczękowych bydlęcych, Typ I-S	100 µg/mL
Ludzka krew antykoagulacyjna EDTA	5% (v/v)
Biotyna	100 µg/mL
Neosynephrin® (Phenylephrin)	10% (v/v)
Afrin® spray do nosa (Oxymetazolin)	10% (v/v)
Spray do nosa z roztworem soli fizjologicznej	10% (v/v)
Homöopathisches Zicam® Allergy Relief żel do nosa	5% (v/v)
Natriumcromoglykat	20 mg/mL
Olopatadin hydrochlorid	10 mg/mL
Paracetamol	199 µM
Kwas acetylosalicylowy	3,62 mM
Ibuprofen	2,425 mM
Mupirocin	10 mg/mL
Tobramycyn	5 µg/mL
Erytromycyn	81,6 µM
Ciprofloxacyn	30,2 µM

Reakcje krzyżowe

Próbki z dodatkami następujących patogenów przebadano za pomocą testu NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus.

Patogeny	Koncentracja
Influenza A H1N1-Virus	6×10^5 TCID ₅₀ /mL
Influenza A H3N2-Virus	9×10^5 TCID ₅₀ /mL
Influenza A H5N1-Virus	8×10^4 TCID ₅₀ /mL
Influenza A H7N9-Virus	9×10^4 TCID ₅₀ /mL
Influenza B	3×10^5 TCID ₅₀ /mL
Adenovirus typ 1	3×10^5 TCID ₅₀ /mL
Adenovirus typ 2	2×10^5 TCID ₅₀ /mL
Adenovirus typ 3	1×10^6 TCID ₅₀ /mL
Adenovirus typ 5	4×10^5 TCID ₅₀ /mL
Adenovirus typ 7	1×10^5 TCID ₅₀ /mL
Adenovirus typ 55	4×10^5 TCID ₅₀ /mL
RSV typ A/B	3×10^5 TCID ₅₀ /mL
Human Coronavirus 229E	3×10^4 TCID ₅₀ /mL
Human Coronavirus OC43	1×10^5 TCID ₅₀ /mL
Human Coronavirus NL63	1×10^4 TCID ₅₀ /mL
Human Coronavirus HKU1	1×10^3 ng/mL
MERS-Coronavirus Florida/USA-2/Saudi Arabia.2014	4×10^4 TCID ₅₀ /mL
Parainfluenzavirus Typ 1/2/3/4	1×10^5 TCID ₅₀ /mL
Rhinovirus Typ A16	1×10^5 TCID ₅₀ /mL
Legionella pneumophila Bloomington-2	1×10^5 cells/mL
Legionella pneumophila 82A3105	1×10^5 cells/mL
Mycobacterium tuberculosis K	1×10^5 cells/mL
Mycobacterium tuberculosis Erdman	1×10^5 cells/mL
Mycobacterium tuberculosis HN878	1×10^5 cells/mL
Mycobacterium tuberculosis CDC1551	1×10^5 cells/mL
Mycobacterium tuberculosis H37Rv	1×10^5 cells/mL
Streptococcus pneumoniae 475298 [Maryland (D1) 6B-17]	1×10^5 cells/mL

Patogeny	Koncentracja
Streptococcus pneumoniae 178 [Poland 23F-16]	1×10^5 cells/mL
Streptococcus pneumoniae 262 [CIP 104340]	1×10^5 cells/mL
Streptococcus pneumoniae Slovakia 14-10 [29055]	1×10^5 cells/mL
Streptococcus pyogenes T1	1×10^5 cells/mL
Mycoplasma pneumoniae Mutant 22	1×10^5 cells/mL
Mycoplasma pneumoniae FH-szczep Eaton Agent	1×10^5 cells/mL
Mycoplasma pneumoniae M129-B7	1×10^5 cells/mL

Precyzyjność

Powtarzalność

Powtarzalność oznaczono badając 10 powtórzeń próbek ujemnych oraz słabo i średnio dodatnich jedną partią testu NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus.

Odtwarzalność

Odtwarzalność oznaczono poprzez trzykrotne badanie próbek ujemnych i silnie ujemnych oraz słabych, średnich i silnie dodatnich. Testy zostały przeprowadzone w 5 różnych dniach przez 6 użytkowników z 3 niezależnymi partiami testu NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus w 3 różnych miejscach.

Test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus wykazał dopuszczalną powtarzalność i odtwarzalność. Wartości ujemne i dodatnie zostały prawidłowo określone w >99% przypadków.

15. Bibliografia

- Cui J, Li F, Shi ZL, Origin and evolution of pathogenic coronaviruses, Nat Rev Microbiol 2019; 17:181-192.
- Su S, Wong G, Shi W, et al, Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses, Trends Microbiol 2016;24:490-502.
- Weiss SR, Leibowitz JL, Coronavirus pathogenesis, Adv Virus Res 2011; 81:85-164.
- Murphy, B.R., and R.G. Webster, 1996, Orthomyxoviruses, pp.1397-1445. In: Fields, Virology, 3rd edition, B.N. Fields, D.M. Knipe, P.M. Howley, et al. (eds.), Lippincott-Raven, Philadelphia.
- Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 4th Edition. U.S. Department of Health and Human Services, CDC, NIH, Washington, DC (1999).
- CDC website: <http://www.cdc.gov/flu/>
- Anne Moscona. Neuraminidase inhibitors for Influenza, 2005. The New England Journal of Medicine, 353 (13):1363-1373.

Rev. 2, 2021-01-18 AM

1. Uso Previsto

O teste NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus é um imunoenensaio cromatográfico de fluxo lateral para a detecção qualitativa simultânea de antígenos da nucleoproteína viral do SARS-CoV-2 bem como do vírus influenza tipo A e B em amostras humanas nasais, nasofaríngeas ou orofaríngeas (ver secção 12 'Limitações'). Este teste é destinado a ser usado como um auxílio no diagnóstico de infecções por SARS-CoV-2 bem como pelo vírus influenza tipo A e B. Observe que a concentração de antígenos da nucleoproteína viral pode variar no curso da doença e pode cair abaixo do limite de detecção do teste. A possível infecciosidade dos pacientes a serem testados não pode ser descartada com base em resultados de teste negativos. O procedimento de teste não é automatizado e não requer treino ou qualificação especial. O teste NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus foi desenvolvido apenas para uso profissional.

2. Introdução e Significado Clínico

COVID-19 (doença do coronavírus) é a doença infecciosa causada pelo coronavírus SARS-CoV-2 recentemente descoberto. Os sintomas mais comuns da COVID-19 são febre, tosse seca, fadiga, produção de expectoração, falta de ar, dor de garganta e dor de cabeça. Alguns pacientes podem ter mialgia, calafrios, náuseas, congestão nasal e diarreia. Estes sintomas começam gradualmente e são leves na maioria dos casos. Algumas pessoas ficam infectadas, mas não desenvolvem quaisquer sintomas e não se sentem mal. A maioria das pessoas (cerca de 80%) recupera da doença sem tratamento especial. Aproximadamente uma em cada seis pessoas infectadas com COVID-19 fica gravemente doente e desenvolve dificuldade em respirar. Idosos e aqueles com condições pré-existentes, como hipertensão, problemas cardíacos ou diabetes, têm maior probabilidade de desenvolver doenças graves.

A COVID-19 é transmitida por gotículas respiratórias que são exaladas por pessoas infectadas por meio de tosse, espirros ou fala. A maioria das estimativas do período de incubação da COVID-19 varia de 1 a 14 dias, durante os quais as pessoas já podem estar infectadas sem apresentar sintomas da doença.

A influenza é uma infecção viral altamente contagiosa do tracto respiratório superior, que é caracterizada pela variabilidade de antígenos, sazonalidade e impacto na população em geral. Dos dois tipos principais (A e B) dos vírus da influenza, os subtipos A da influenza são diferenciados pela variabilidade de antígenos das glicoproteínas de superfície (hemaglutinina e neuraminidase). O vírus influenza A é o mais prevalente e está associado às epidemias mais graves. A influenza pode causar complicações graves, como bronquite ou pneumonia, principalmente em crianças, idosos ou pessoas com doenças respiratórias crónicas. No entanto, ocorre mais comumente como uma infecção viral leve transmitida por secreções respiratórias por meio de espirros ou tosse. Existem muitas outras infecções virais que podem mimetizar os sintomas da influenza, sendo necessários exames laboratoriais para diferenciá-la de outras infecções respiratórias agudas.

Com uma sensibilidade e especificidade de quase 100%, o RT-PCR é o padrão ouro de diagnósticos laboratoriais. No entanto, como método laboratorial, não permite o diagnóstico imediato e requer pessoal qualificado e equipamento laboratorial caro.

Os medicamentos antivirais contra a influenza, que estão disponíveis desde o final da década de 1990, são mais eficazes se administrados logo após o início da doença (dentro de 48 horas). Os testes rápidos para a detecção de antígenos da influenza podem, portanto, permitir que uma terapia antiviral bem-sucedida seja realizada atempadamente, melhorando assim a saúde do paciente e reduzindo os custos de saúde.

3. Princípio do Teste

O teste NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus é um imunoenensaio cromatográfico de fluxo lateral para a detecção qualitativa de antígenos da nucleoproteína viral do SARS-CoV-2 bem como do vírus influenza tipo A e B em amostras humanas nasais, nasofaríngeas ou orofaríngeas.

O teste NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus contém duas tiras de teste internas (lado esquerdo do teste cassete: teste COVID-19 Ag; lado direito do teste cassete: teste Influenza A/B).

Os anticorpos Anti-SARS-CoV-2 são imobilizados na região da linha de teste 'T' da membrana. Os anticorpos anti-vírus influenza tipo A e B são imobilizados nas regiões da linha de teste 'A' e 'B', respectivamente, da membrana. Uma amostra é adicionada a um tubo de extração que contém tampão para extrair os antígenos da nucleoproteína viral de SARS-CoV-2, bem como do vírus influenza tipo A e B. Durante o teste, os antígenos extraídos, se presentes na amostra, ligam-se aos anticorpos anti-SARS-CoV-2 e/ou anticorpos anti-vírus influenza tipo A e/ou B conjugados a partículas coloridas e pré-revestidos na almofada da amostra do teste cassete. A mistura então migra ao longo da membrana cromatograficamente por acção capilar e interage com os reagentes na membrana. Os complexos são então capturados por anticorpos anti-SARS-CoV-2, bem como por anticorpos anti-vírus influenza tipo A e B nas regiões da linha de teste 'T', bem como 'A' e 'B', respectivamente. O excesso de partículas coloridas é capturado em cada região de linha de controlo 'C'. A presença de uma linha colorida na região da linha de teste 'T' e/ou 'A' e/ou 'B' indica um resultado positivo. A ausência de uma linha colorida na região da linha de teste 'T' e/ou 'A' e/ou 'B' indica um resultado negativo.

A formação de uma linha colorida na região da linha de controlo 'C' serve como um controlo do procedimento, indicando que o volume adequado de amostra foi adicionado e que ocorreu a absorção da membrana.

4. Reagentes e Materiais Fornecidos

- 20 testes cassete NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus
- Material adicional fornecido de acordo com 93/42/EEC: Devido à possível escassez de fornecimento de produtos médicos acessórios relacionados com a COVID-19, o fabricante das zaragatoas pode mudar. Por conseguinte, os esfregaços fornecidos são de um dos fabricantes abaixo listados.

a) 20 zaragatoas estêreis, CE 0197

 Jiangsu Changfeng Medical Industry Co., Ltd
Touqiao Town, Guangling District, Yangzhou,
Jiangsu 225109 China (representante EU
autorizado Llins Service & Consulting GmbH, Obere
Seegasse 34/2, 69124 Heidelberg, Germany)

b) 20 zaragatoas estéreis, CE 0197



Jiangsu Rongye Technology Co., LTD, Touqiao Town, Yangzhou City, Jiangsu Province, China (representante EU autorizado Riomavix S.L., Calle de Almansa 55, 1D, Madrid 28039 Spain)

c) 20 zaragatoas estéreis, CE 0197



CITOTEST LABWARE MANUFACTURING CO., LTD No.48, Xinxiu Road, Haimen, Jiangsu province (representante EU autorizado WellKang Ltd, Enterprise Hub, NW Business Complex, 1 Beraghmore Rd., Derry, BT48 8SE, Northern Ireland)

- 20 tubos de extracção incluindo tampas conta-gotas
- 20 ampolas de tampão 'Buffer' para uso único (300 µl cada)*
- 1 suporte de reagente
- 1 folheto informativo

*Tampão que contém o seguinte conservante: ProClin™ 300: <0,03%.

Os detergentes contidos no tampão lisam e neutralizam o vírus.

Nenhuma rotulagem de perigo é necessária de acordo com o Regulamento (CE) Nº 1272/2008 CLP. As concentrações estão abaixo do limite de isenção.

5. Materiais Adicionais Requeridos

- Temporizador

6. Armazenamento & Estabilidade

Os kits de teste devem ser armazenados de 2-30°C até à data de validade indicada. Os testes cassete são estáveis até à data de validade impressa nas embalagens. Os testes cassete devem permanecer nas embalagens de alumínio fechadas até ao seu uso. Não congele o kit de teste. Não use testes depois do prazo de validade indicado na embalagem. Deve-se ter cuidado para proteger os componentes do kit de teste de contaminação. Não use os componentes do kit de teste se houver evidência de contaminação microbiana ou precipitação. A contaminação biológica do equipamento de distribuição, recipientes ou reagentes pode levar a resultados imprecisos.

7. Avisos e Precauções

- Apenas para diagnóstico *in-vitro* profissional.
- Leia cuidadosamente o procedimento de teste antes de iniciar o teste.
- Não use o teste após a data de validade indicada na embalagem.
- Não use os componentes do kit de teste se a embalagem primária estiver danificada.
- Os testes são para uso único.
- Não adicione amostras à área de reacção (área de resultados).
- Para evitar contaminação, não toque na área de reacção (área de resultados).
- Evite a contaminação cruzada de amostras usando um novo tubo de extracção para cada amostra obtida.
- Não substitua ou misture componentes de kits de teste diferentes.

- Não use o tampão se estiver descolorido ou turvo. A descoloração ou turbidez podem ser um sinal de contaminação microbiana.
- Não coma, beba ou fume na área onde as amostras e os kits de teste são manuseados.
- Use equipamentos de protecção individual adequados, como máscara facial, bata de isolamento, luvas e protecção para os olhos durante a recolha e preparação de amostras, e procedimento de teste.
- Manuseie todas as amostras como se contivessem agentes infecciosos. Observe as precauções estabelecidas para riscos microbiológicos em todos os procedimentos e as directrizes padrão para o descarte adequado de amostras.
- O processamento adicional de amostras e a gestão do paciente devem seguir as directrizes e as regulamentações locais.
- O kit de teste contém produtos de origem animal. O conhecimento certificado da origem e/ou estado sanitário dos animais não garante totalmente a ausência de agentes patogénicos transmissíveis. Portanto, é recomendado que estes produtos sejam tratados como potencialmente infecciosos e manuseados de acordo com as precauções de segurança usuais (por exemplo, não ingerir ou inalar).
- A temperatura pode afectar adversamente os resultados do teste.
- Os materiais de teste usados devem ser descartados de acordo com os regulamentos locais.

8. Recolha e Preparação de Amostras

Amostra nasal:

- É importante obter o máximo de secreção possível. Insira a zaragatoa na narina.
- Empurre suavemente a zaragatoa até encontrar resistência ao nível da concha nasal (até 2,5 cm na narina).
- Rode a zaragatoa 5 vezes contra a parede nasal para garantir que o muco e as células sejam recolhidos.
- Retire lentamente a zaragatoa enquanto continua a rodar a mesma.
- Repita este processo para a outra narina usando a mesma zaragatoa a fim de garantir que um volume de amostra suficiente seja recolhido de ambas as cavidades nasais.

Amostra nasofaríngea:

- Insira a zaragatoa na narina, paralelamente ao palato (não para cima) até encontrar resistência ou a distância ser equivalente à da orelha até à narina do paciente, indicando contacto com a nasofaringe.
- Esfregue suavemente e rode a zaragatoa. Deixe a zaragatoa no local por alguns segundos para absorver as secreções.
- Remova lentamente a zaragatoa enquanto a vai rodando. As amostras podem ser recolhidas de ambas as narinas usando a mesma zaragatoa, mas não é necessário recolher amostras de ambos os lados se a ponta estiver saturada com o fluido da primeira recolha.

Amostra orofaríngea:

- Insira delicadamente uma zaragatoa estéril na faringe e recolha secreções esfregando a zaragatoa várias vezes contra a parede posterior da faringe avermelhada e ambos os pilares tonsilares. Evite tocar na língua, dentes e gengivas.

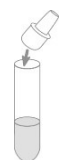
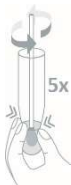
Nota:

- Use apenas zaragatoas de fibra sintética com hastes de plástico. Não use zaragatoas de alginato de cálcio ou zaragatoas com hastes de madeira, pois podem conter substâncias que inativam alguns vírus e inibem testes posteriores.
- As amostras nas zaragatoas devem ser testadas imediatamente após a recolha. Utilize amostras recém-recolhidas para um melhor desempenho do teste. Se o teste não puder ser realizado imediatamente após a colheita da amostra, o esfregão pode ser armazenado até um máximo de uma hora num tubo limpo, seco e selado.
- Não use amostras que estejam obviamente contaminadas com sangue, pois isso pode interferir com o fluxo das amostras e levar a resultados de teste imprecisos.

9. Procedimento de Teste

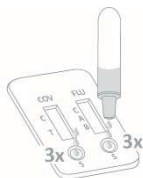
Deixe que os testes, amostras, tampão e/ou controlos atinjam a temperatura ambiente (15-30°C) antes do teste.

1. Coloque um tubo de extracção limpo e etiquetado com a identificação do paciente ou controlo na área designada do suporte do reagente.
 2. Destaque uma ampola de tampão.
 3. Abra a ampola ao torcer a ponta da ampola.
 4. Segure a ampola de tampão verticalmente por cima do tubo para se assegurar que toda a solução tampão cai para a parte de baixo. Esprema a ampola de tampão e adicione toda a solução tampão para o tubo de extracção sem tocar nas bordas do tubo.
 5. Insira a zaragatoa com a amostra recolhida no tubo. Rode a zaragatoa e esprema-a pelo menos 5 vezes por compressão da parede do tubo de extracção contra a zaragatoa para extrair os antigénios contidos na zaragatoa.
 6. Remova a zaragatoa, pressionando-a firmemente contra a parede do tubo para libertar o máximo de líquido possível. Descarte a zaragatoa de acordo com as instruções para o manuseamento de agentes infecciosos.
- Nota:** Se a tampa conta-gotas for fixada, a amostra extraída pode ser armazenada no tubo de extracção até um máximo de 1 hora até à remoção da cassette de teste da sua bolsa de papel de alumínio.
7. Remova o teste cassette da embalagem e use-o o mais rapidamente possível. Os melhores resultados serão obtidos se o teste for realizado imediatamente após a abertura da embalagem. Etiquete o teste cassette



com a identificação do paciente ou controlo.

8. Coloque o teste cassette numa superfície limpa e nivelada.
9. Coloque uma tampa conta-gotas no tubo de extracção, inverta o tubo e transfira 3 gotas (aproximadamente 60 µL) da solução extraída para cada poço da amostra (S) do teste cassette.
10. Inicie o temporizador.
11. Espere pelo aparecimento da(s) linha(s) colorida(s). Leia o resultado do teste após exactamente 15 minutos. Não interprete o resultado após mais de 20 minutos.

**10. Interpretação de resultados****Positivo para COVID-19 Ag:**

Uma linha colorida aparece na região da linha de controlo 'C' e outra linha colorida aparece na região da linha de teste 'T'.

**Positivo para vírus influenza tipo A:**

Uma linha colorida aparece na região da linha de controlo 'C' e outra linha colorida aparece na região da linha de teste 'A'.

**Positivo para vírus influenza tipo B:**

Uma linha colorida aparece na região da linha de controlo 'C' e outra linha colorida aparece na região da linha de teste 'B'.

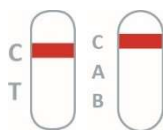


Nota: É possível uma combinação de resultados positivos para vários parâmetros.

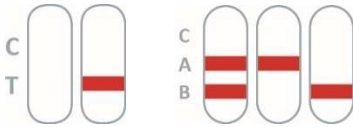
Nota: A intensidade da cor na região da linha de teste 'T', 'A' ou 'B' pode variar dependendo da concentração de antigénios da nucleoproteína viral de SARS-CoV-2, bem como do vírus influenza tipo A e B na amostra. Qualquer tom de cor na região da linha de teste 'T', 'A' ou 'B' deve ser considerado um resultado positivo. Observe que este é um teste qualitativo apenas e não pode determinar a concentração de analito na amostra.

Negativo:

Uma linha colorida aparece em cada região da linha de controlo 'C'. Nenhuma linha aparece nas regiões da linha de teste 'T', 'A' e 'B'.

**Inválido**

A linha de controlo 'C' não aparece. Os resultados de qualquer teste que não produziu uma linha de controlo no tempo de leitura especificado devem ser descartados. Reveja o procedimento e repita o teste com um novo teste cassette. Se o problema persistir, interrompa imediatamente o uso do kit de teste e entre em contacto com o seu distribuidor.



Os motivos mais prováveis para falha da linha de controlo são um volume de amostra insuficiente, um procedimento operacional incorrecto ou testes expirados.

11. Controlo de Qualidade

Um controlo de procedimento interno está incluído no teste cassette:

A linha colorida que aparece na região da linha de controlo 'C' é considerada um controlo de procedimento interno. Esta confirma um volume de amostra suficiente, uma absorção adequada da membrana e uma técnica de procedimento correcta.

As boas práticas de laboratório (BPL) recomendam o uso de materiais de controlo externo para garantir o desempenho adequado do kit de teste.

12. Limitações

- O teste NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus é apenas para diagnóstico *in-vitro* profissional. O teste deve ser usado para a detecção qualitativa de antígenos da nucleoproteína viral de SARS-CoV-2, bem como do vírus da influenza tipo A e B apenas em amostras nasais, nasofaríngeas ou orofaríngeas humanas. Com este teste qualitativo não podem ser determinados nem o valor quantitativo nem a taxa de aumento/diminuição da concentração de antígenos da nucleoproteína viral de SARS-CoV-2 bem como do vírus influenza tipo A e B.
- O teste NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus detecta apenas a presença de antígenos da nucleoproteína viral de SARS-CoV-2, bem como do vírus influenza tipo A e B em amostras e não deve ser usado como único critério para um diagnóstico de COVID-19 ou influenza A ou B.
- Ambos os vírus viáveis e não viáveis SARS-CoV-2, bem como os vírus influenza tipo A e B, podem ser detectados com o teste NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus.
- As secções 'Recolha e Preparação de Amostras' e 'Procedimento de Teste' devem ser seguidas de perto durante o teste. O não cumprimento destas instruções pode levar a resultados de teste imprecisos porque a concentração de antígenos no esfregaço é altamente dependente de um procedimento correcto.
- Como acontece com todos os testes de diagnóstico, todos os resultados devem ser interpretados em conjunto com outras informações clínicas disponíveis para o médico.
- No decorrer da infecção por SARS-CoV-2 ou influenza A ou B, a concentração de antígenos da nucleoproteína viral pode cair abaixo do limite de detecção do teste.
- Se o resultado do teste for negativo e os sintomas clínicos persistirem, são recomendados testes adicionais usando outros métodos clínicos. Um resultado negativo não exclui a qualquer momento a possibilidade de uma infecção por SARS-CoV-2 ou influenza A ou B e deve ser confirmado por meio de ensaio molecular.
- Testes adicionais são necessários para diferenciar qualquer subtipo ou estirpe específicos do vírus da gripe A e B em

consulta com departamentos de saúde pública estaduais ou locais.

- Os anticorpos monoclonais podem falhar na detecção ou detectar com menos sensibilidade os antígenos do vírus da gripe A que tenham sofrido pequenas alterações de aminoácidos na região do epítopo alvo.
- Os indivíduos que receberam a vacina contra a gripe A administrada nasalmente podem ter resultados de teste positivos até três dias após a vacinação.
- Resultados positivos não impedem a co-infecção com outros agentes patogénicos.
- As crianças tendem a ter excreção viral mais abundante e por períodos de tempo mais longos do que os adultos. Portanto, o teste de amostras de adultos pode apresentar geralmente menor sensibilidade do que o teste de amostras de crianças.
- Os valores preditivos positivos e negativos são altamente dependentes da prevalência. A prevalência local deve ser tida em consideração na interpretação dos resultados dos testes de diagnóstico.

13. Valores Esperados

As partículas virais de SARS-CoV-2 estão normalmente presentes nas vias respiratórias de pacientes com COVID-19. Um resultado de teste positivo pode indicar uma infecção aguda. As concentrações do vírus em amostras do esfregaço nasal, nasofaríngeo ou orofaríngeo podem variar no curso da doença e cair abaixo do limite de detecção dos testes rápidos, embora os pacientes ainda apresentem sintomas. Por outro lado, o vírus pode continuar a ser detectável por longos períodos de tempo, mesmo em pacientes convalescentes. A possível infeciosidade dos pacientes a serem testados não pode ser descartada com base em resultados de teste negativos.

Em média, 3 a 10% dos adultos não vacinados são infectados com influenza a cada ano (o número de infecções varia significativamente dependendo das estirpes mais prevalentes actualmente). Um resultado de teste rápido positivo pode indicar a presença de antígenos da nucleoproteína viral do vírus da influenza tipo A e/ou B no material da amostra, sugerindo uma infecção aguda com influenza A e/ou B. Uma vez que os pacientes também podem adquirir co-infecções com outras infecções respiratórias graves, testes adicionais para outros agentes infecciosos virais e bacterianos são recomendados.

14. Características de Desempenho

Desempenho clínico

Sensibilidade e especificidade diagnóstica

O teste NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus foi avaliado com amostras clínicas de esfregaços nasais cujo status foi confirmado por RT-PCR.

Os resultados são apresentados nas tabelas a seguir.

		Teste NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus			
RT-PCR		Nº de amostras	Influenza A	Influenza B	SARS-CoV-2
Influenza A	Positivo	42	38+/4-	0+/42-	0+/42-
Influenza B	Positivo	18	0+/18-	16+/2-	0+/18-
SARS-CoV-2	Positivo	102	0+/102-	0+/102-	99+/3-
SARS-CoV-2 +Influenza A/B	Negativo	571	4+/567-	4+/567-	2+/569-

Influenza A: Brisbane/59/2007 (H1N1), 1,32 x 10³ TCID₅₀/mL
 Influenza A: Hong Kong/4801/2014 (H3N2), 5,68 x 10² TCID₅₀/mL
 Influenza B: Brisbane/60/2008, 1,54 x 10³ TCID₅₀/mL
 Influenza B: Phuket/3073/2013, 2,18 x 10³ TCID₅₀/mL

Intervalo de medição

Nenhum efeito prozona foi observado ao testar vírus SARS-CoV-2 inactivados (até 1,51 x 10⁶ TCID₅₀/mL) e as seguintes estirpes de Influenza inactivadas:

H1N1 (2,64 x 10⁶ TCID₅₀/mL), H3N2 (1,136 x 10⁶ TCID₅₀/mL), B/Brisbane/60/2008 (3,08 x 10⁶ TCID₅₀/mL), B/Phuket/3073/2013 (1,136 x 10⁶ TCID₅₀/mL)

Reactividade analítica

As estirpes de vírus influenza A e B de origem humana, aviária ou outro animal listadas abaixo foram testadas e mostraram uma reacção positiva com o teste NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus.

O Teste NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus não mostrou reactividade cruzada entre os parâmetros com as amostras clínicas.

		RT-PCR		
Teste NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus (COVID-19 Ag)		Positivo	Negativo	Total
	Positivo	99	2	101
	Negativo	3	629	632
	Total	102	631	733

Sensibilidade de diagnóstico: 97,06% (91,71% - 98,99%)*

Especificidade de diagnóstico: 99,68% (98,85% - 99,91%)*

Concordância geral: 99,32% (98,41% - 99,71%)*

*Intervalo de confiança de 95%

		RT-PCR		
Teste NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus (Influenza A)		Positivo	Negativo	Total
	Positivo	38	4	42
	Negativo	4	687	691
	Total	42	691	733

Sensibilidade de diagnóstico: 90,48% (77,93% - 96,23%)*

Especificidade de diagnóstico: 99,42% (98,52% - 99,77%)*

Concordância geral: 98,91% (97,86% - 99,45%)*

*Intervalo de confiança de 95%

		RT-PCR		
Teste NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus (Influenza B)		Positiv	Negativo	Total
	Positivo	16	4	20
	Negativo	2	711	713
	Total	18	715	733

Sensibilidade de diagnóstico: 88,89% (67,20% - 96,90%)*

Especificidade de diagnóstico: 99,44% (98,57% - 99,78%)*

Concordância geral: 99,18% (98,23% - 99,45%)*

*Intervalo de confiança de 95%

Desempenho analítico

Estudo de sensibilidade analítica (limite de detecção)

O limite de detecção de 95% do Teste NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus para o SARS-CoV-2 é 75,5 TCID₅₀/mL e foi determinado por diluição do vírus SARS-CoV-2 inactivado.

As concentrações determinadas como o limite de detecção de 95% para cada estirpe de influenza A/B testada estão listadas abaixo:

Estirpes
SARS-CoV-2
A/Brisbane/59/2007 (H1N1)
A/New Caledonia/20/1999 (H1N1)
A/PR/8/34 (H1N1)
A/Solomon Islands/03/2006 (H1N1)
A/California/07/2009 (H1N1pdm)
A/Canada/6294/2009 (H1N1pdm)
A/Brisbane/10/2007 (H3N2)
A/HK/8/68 (H3N2)
A/Texas/50/2012 (H3N2)
A/Victoria/361/2011 (H3N2)
A/Wisconsin/67/2005 (H3N2)
A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)
A/Cambodia/R0405050/2007(08/216) (H5N1)
A/Netherlands/12/2000(07/336)
A/Hongkong/1073/1999(08/208)
A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019
A/Hong Kong/2671/2019
B/Brisbane/60/2008
B/Malaysia/2506/2004
B/Massachusetts/2/2012
B/Phuket/3073/2013
B/Texas/6/2011
B/Wisconsin/1/2010
B/Yamagata/16/1988
B/Washington/02/2019

Substâncias de interferência

As seguintes substâncias, normalmente presentes em amostras respiratórias ou introduzidas artificialmente no tracto respiratório, foram avaliadas nas concentrações listadas abaixo. Todas as substâncias foram misturadas com uma diluição de 1/20000 do vírus SARS-CoV-2 (1,51 x 10⁶ TCID₅₀/mL) e não apresentaram interferência com o Teste NADAL® COVID-19 Ag plus.

Substância	Concentração
Zanamivir	5 mg/mL
Osetamivir	10 mg/mL
Arteméter/Lumefantrina	50 µM
Hiclado de doxiciclina	70 µM
Quinina	150 µM
Lamivudina	1 mg/mL
Ribavirina	1 mg/mL

Substância	Concentração
Daclatasvir	1 mg/mL
Mucina de glândulas submaxilares bovinas, tipo I-S	100 µg/mL
Sangue humano anticoagulado com EDTA	5% (v/v)
Biotina	100 µg/mL
Neo-Sinefrina® (fenilefrina)	10% (v/v)
Spray Nasal Afrin® (oximetazolina)	10% (v/v)
Spray nasal salino	10% (v/v)
Gel Nasal de Alívio de Alergias homeopático Zicam®	5% (v/v)
Cromoglicato de sódio	20 mg/mL
Cloridrato de olopatadina	10 mg/mL
Paracetamol	199 µM
Ácido acetilsalicílico	3,62 mM
Ibuprofeno	2,425 mM
Mupirocina	10 mg/mL
Tobramicina	5 µg/mL
Eritromicina	81,6 µM
Ciprofloxacina	30,2 µM

Reatividade cruzada

Amostras com os seguintes patogénicos foram testadas usando o Teste NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus:

Patogénico	Concentração
Vírus Influenza A H1N1	6×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Vírus Influenza A H3N2	9×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Vírus Influenza A H5N1	8×10 ⁴ TCID ₅₀ /mL
Vírus Influenza A H7N9	9×10 ⁴ TCID ₅₀ /mL
Influenza B	3×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Adenovírus tipo 1	3×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Adenovírus tipo 2	2×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Adenovírus tipo 3	1×10 ⁶ TCID ₅₀ /mL
Adenovírus tipo 5	4×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Adenovírus tipo 7	1×10 ⁶ TCID ₅₀ /mL
Adenovírus tipo 55	4×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Vírus sincicial Respiratório tipo A/B	3×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Coronavírus Humano 229E	3×10 ⁴ TCID ₅₀ /mL
Coronavírus Humano OC43	1×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Coronavírus Humano NL63	1×10 ⁴ TCID ₅₀ /mL
Coronavírus Humano HKU1	1×10 ³ ng/mL
MERS-Coronavírus Flórida/EUA-2/ Arábia Saudita.2014	4×10 ⁴ TCID ₅₀ /mL
Vírus Parainfluenza tipo 1/2/3/4	1×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Rinovírus tipo A16	1×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
<i>Legionella pneumophila</i> Bloomington-2	1×10 ⁵ cells/mL
<i>Legionella pneumophila</i> 82A3105	1×10 ⁵ cells/mL
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> K	1×10 ⁵ cells/mL
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> Erdman	1×10 ⁵ cells/mL
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> HN878	1×10 ⁵ cells/mL
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> CDC1551	1×10 ⁵ cells/mL
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> H37Rv	1×10 ⁵ cells/mL
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 475298 [Maryland (D1) 6B-17]	1×10 ⁵ cells/mL
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 178 [Polónia 23F-16]	1×10 ⁵ cells/mL
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 262 [CIP 104340]	1×10 ⁵ cells/mL
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Eslováquia 14-10 [29055]	1×10 ⁵ cells/mL
<i>Streptococcus pyogenes</i> T1	1×10 ⁵ cells/mL
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> mutante 22	1×10 ⁵ cells/mL
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> FH estirpe do agente Eaton	1×10 ⁵ cells/mL
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> M129-B7	1×10 ⁵ cells/mL

Precisão

Repetibilidade

A repetibilidade foi estabelecida testando 10 replicados de amostras negativas, positivas baixas e positivas médias usando o lote do teste NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus.

Reprodutibilidade

A reprodutibilidade foi estabelecida testando triplicados de amostras negativas e negativas altas, bem como de amostras positivas baixas, médias e altas. O teste foi realizado por 6 operadores usando 3 lotes de teste NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus independentes em 3 locais diferentes em 5 dias separados.

O Teste NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus demonstrou repetibilidade e reprodutibilidade aceitáveis. Os valores negativos e positivos foram identificados correctamente > 99% das vezes.

15. Referências

- Cui J, Li F, Shi ZL, Origin and evolution of pathogenic coronaviruses, *Nat Rev Microbiol* 2019; 17:181-192.
- Su S, Wong G, Shi W, et al, Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses, *Trends Microbiol* 2016;24:490-502.
- Weiss SR, Leibowitz JL, Coronavirus pathogenesis, *Adv Virus Res* 2011; 81:85-164.
- Murphy, B.R., and R.G. Webster, 1996, Orthomyxoviruses, pp.1397-1445. In: Fields, Virology, 3rd edition, B.N. Fields, D.M. Knipe, P.M. Howley, et al. (eds.), Lippincott-Raven, Philadelphia.
- Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 4th Edition. U.S. Department of Health and Human Services, CDC, NIH, Washington, DC (1999).
- CDC website: <http://www.cdc.gov/flu/>
- Anne Moscona. Neuraminidase Inhibitors for Influenza, 2005. *The New England Journal of Medicine*, 353 (13):1363-1373.

Rev. 2, 2021-01-18 JC

1. Účel použití

Test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus (virová chřipka) je imunochromatografický test s laterálním tokem pro současnou kvalitativní detekci virových nukleoproteinových antigenů SARS-CoV-2, jakož i viru influenza typu A a B v lidských nazálních, nazofaryngeálních nebo orofaryngeálních vzorcích (viz kapitola 12 „Omezení“). Test slouží jako pomůcka ke stanovení diagnózy infekce virem SARS-CoV-2, jakož i virem influenza typu A a B. Mějte na vědomí, že se koncentrace virových nukleoproteinových antigenů může v průběhu onemocnění lišit a může klesnout pod hranici detekce testu. Možnou nakažlivost testovaných osob nelze vyloučit na základě negativního výsledku testu. Provedení testu není automatizované a pro jeho provedení není nutné žádné speciální školení nebo kvalifikace. Test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus (virová chřipka) je určen pouze k profesionálnímu použití.

2. Úvod a klinický význam

COVID-19 (Coronavirus Disease) je infekční onemocnění způsobené nedávno objeveným koronavirem SARS-CoV-2. Nejčastějšími příznaky onemocnění COVID-19 jsou horečka, suchý kašel, únava, tvorba hlenů, dušnost, bolest v krku a bolesti hlavy. U některých pacientů se mohou objevit bolesti svalů, zimnice, nevolnost, ucpaní nosu a průjem. Tyto příznaky začínají postupně a ve většině případů jsou mírné. Někteří lidé se nakazí, ale neprojevují se u nich žádné příznaky a necítí se nepříjemně. Většina lidí (cca 80 %) se z nemoci zotavuje bez nutnosti zvláštního ošetření. Přibližně jeden ze šesti lidí nakažených onemocněním COVID-19 je vážně nemocný a má problémy s dýcháním. U starších lidí a lidí s již existujícími zdravotními problémy, jako např. vysoký krevní tlak, srdeční problémy nebo diabetes, je větší pravděpodobnost, že onemocnění bude mít závažný průběh.

COVID-19 se přenáší prostřednictvím respiračních kapének, které vydechují infikovaní lidé kašlem, kýcháním nebo při mluvení. Odhadovaná inkubační doba nemoci COVID-19 se pohybuje mezi 1 až 14 dny, během níž mohou být lidé infekční, aniž by vykazovali příznaky.

Influenza (virová chřipka) je vysoce nakažlivá virová infekce horních cest dýchacích, která se vyznačuje variabilitou antigenů, sezónností a dopadem na celkovou populaci. Ze dvou hlavních typů (A a B) viru influenza se podtypy infekce A odlišují variabilitou antigenů povrchových glykoproteinů (hemaglutininu a neurominidáza). Nejčastěji se vyskytuje virus influenza A a je spojen s nejzávažnějšími epidemiemi. Chřipka může způsobit zejména u dětí, starších osob nebo u lidí s chronickou respirační chorobou závažné komplikace jako např. bronchitida nebo pneumonie. Většinou však dochází k mírné virové infekci, která se přenáší kašlem nebo kýcháním prostřednictvím sekretů dýchacích cest. Protože existuje mnoho dalších virových infekcí, které vykazují podobné příznaky jako chřipka, jsou nutné laboratorní testy k odlišení chřipky od jiných akutních respiračních onemocnění.

Zlatý standard pro laboratorní diagnostiku představuje RT-PCR se senzitivitou a specificitou téměř 100 %. Jako laboratorní metoda však neumožňuje okamžitou diagnostiku, vyžaduje kvalifikovaný personál a drahé laboratorní vybavení. Antivirové léky proti chřipce, které jsou k dostání od konce 90. let, jsou

nejúčinnější, pokud jsou podávány brzy po nástupu nemoci (do 48 hodin). Rychlé testy k detekci antigenů virové chřipky proto mohou umožnit, aby byla provedena včasná, úspěšná antivirová léčba, čímž se zlepší péče o pacienty a sníží se náklady na zdravotní péči.

3. Princip testu

Test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus (virová chřipka) je imunochromatografický test s laterálním tokem pro kvalitativní detekci virových nukleoproteinových antigenů SARS-CoV-2, jakož i viru influenza typu A a B v lidských nazálních, nazofaryngeálních nebo orofaryngeálních vzorcích.

Test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus (virová chřipka) obsahuje dva vnitřní testovací proužky (levá strana testovací kazety: test COVID-19 Ag; pravá strana testovací kazety: test Influenza A/B (virová chřipka)).

Protilátky proti SARS-CoV-2 jsou imobilizovány v oblasti testovací linie „T“ na membráně. Protilátky proti viru influenza typu A a B jsou imobilizovány v daném pořadí v oblasti testovací linie „A“ a „B“ na membráně. Vzorek je přidán do extrakční zkumavky obsahující pufr, aby se uvolnily virové nukleoproteinové antigeny SARS-CoV-2, jakož i viru influenza typu A a B. Během testování se extrahované antigeny, pokud jsou přítomny ve vzorku, navážou na protilátky proti SARS-CoV-2 a/nebo protilátky proti viru influenza typu A a/nebo B, které jsou konjugovány s barevnými částicemi a předem naneseny na oblast pro nanesení vzorku na testovací kazetu. Směs dále putuje membránou chromatograficky působením kapilárních sil a reaguje s činidly na membráně. Tyto komplexy jsou pak zachyceny protilátkami proti SARS-CoV-2, jakož i protilátkami proti viru influenza typu A a B v oblasti testovací linie „T“, stejně jako v oblasti „A“ a „B“ v daném pořadí. Přebytečné barevné částice jsou zachyceny v oblasti kontrolní linie „C“. Přítomnost barevné linie v oblasti testovací linie „T“ a/nebo „A“ a/nebo „B“ poukazuje na pozitivní výsledek. Absence barevné linie v oblasti testovací linie „T“ a/nebo „A“ a/nebo „B“ poukazuje na negativní výsledek.

Zobrazení barevné linie v oblasti kontrolní linie „C“ slouží jako procedurální kontrola a svědčí o tom, že bylo naneseno dostatečné množství vzorku a že došlo k dostatečnému zvlhčení membrány.

4. Činidla a dodávané materiály

- 20 NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus (virová chřipka) testovacích kazet
- Další poskytnutý materiál podle 93/42/EEC: Vzhledem k možnému nedostatku dodávek zdravotnických produktů souvisejících s COVID-19 se může výrobce tampónů změnit. Dodávané tampóny proto pocházejí od jednoho z níže uvedených výrobců.
 - a) 20 sterilních tampónů, CE 0197
 -  Jiangsu Changfeng Medical Industry Co., Ltd
Touqiao Town, Guangling District, Yangzhou,
Jiangsu 225109 China (zplnomocněný zástupce pro
EU Llins Service & Consulting GmbH, Obere
Seegasse 34/2, 69124 Heidelberg, Germany)
 - b) 20 sterilních tampónů, CE 0197
 -  Jiangsu Rongye Technology Co., LTD, Touqiao
Town, Yangzhou City, Jiangsu Province, China

(zplnomocněný zástupce pro EU Riomavix S.L.,
Calle de Almansa 55, 1D, Madrid 28039 Spain)

c) 20 sterilních tampónů, CE 0197



CITOTEST LABWARE MANUFACTURING CO., LTD
No.48, Xinxiu Road, Haimen, Jiangsu province
(zplnomocněný zástupce pro EU WellKang Ltd,
Enterprise Hub, NW Business Complex,
1 Beraghmore Rd., Derry, BT48 8SE, Northern
Ireland)

- 20 extrakčních zkumavek vč. špiček
- 20 ampulek s pufrům „Buffer“ k jednorázovému použití (každá 300 µl)*
- 1 držák na čínidla
- 1 návod k použití

*Pufr obsahuje následující konzervanty: ProClin™ 300: <0,03%.

Detergenty obsažené v pufru rozkládají a neutralizují virus.

V souladu s nařízením (ES) č. 1272/2008 CLP není povinné označování nebezpečnosti. Koncentrace jsou nižší než mezní limit.

5. Další potřebné materiály

- Stopky

6. Skladování a trvanlivost

Testovací sady by měly být skladovány při 2-30°C do data expirace. Testovací kazety jsou trvanlivé až do data expirace vytištěného na zapečetěné ochranné fólii. Testovací kazety by do doby použití měly zůstat v zapečetěném sáčku. Testovací sadu nezmrazujte. Testy nepoužívejte po uplynutí data expirace uvedeného na obalu. Dbejte na to, aby nedošlo ke kontaminaci komponentů sady. Komponenty testovací sady nepoužívejte, pokud existuje podezření, že došlo k mikrobiální kontaminaci nebo sražení. Biologická kontaminace pipet, nádob nebo čínidel může vést k nesprávným výsledkům.

7. Varování a bezpečnostní opatření

- Pouze pro profesionální *in-vitro* diagnostiku.
- Před testováním si pečlivě přečtete návod k použití.
- Test nepoužívejte po uplynutí data expirace uvedeného na obalu.
- Nepoužívejte komponenty testovací sady, je-li primární obal poškozen.
- Testy jsou určeny pouze k jednorázovému použití.
- Nenanášejte vzorek do reakční oblasti (výsledková oblast).
- Nedotýkejte se reakční oblasti (výsledková oblast), aby nedošlo ke kontaminaci.
- Zabraňte křížové kontaminaci vzorků tím, že pro každý nový vzorek použijete novou extrakční zkumavku.
- Nezaměňujte a nemíchejte komponenty z různých testovacích sad.
- Nepoužívejte pufr, pokud je zbarvený nebo zakalený. Zbarvení nebo zakalení může být známkou mikrobiální kontaminace.
- Nejezte, nepijte ani nekuřte v místě, kde se zachází se vzorky a testovacími sadami.

- Během odběru, přípravy a testování vzorku používejte vhodné osobní ochranné prostředky, jako je např. obličejová maska, ochranný plášť, rukavice a ochranné brýle.
- Se všemi vzorky zacházejte jako s potenciálně infekčními. V průběhu všech testovacích kroků dodržujte zavedená opatření pro prevenci mikrobiologických rizik a řiďte se standardními předpisy pro správnou likvidaci vzorků.
- Další zpracování vzorků a léčba pacienta by měla probíhat podle místních směrnic a předpisů.
- Testovací sada obsahuje produkty živočišného původu. Znalost původu a/nebo zdravotního stavu zvířat doložená certifikátem zcela nezaručuje absenci přenosných patogenů. Je tudíž doporučeno s těmito produkty zacházet jako s potenciálně infekčními a dle běžných bezpečnostních opatření (např. nepolykejte nebo nevedchujte).
- Teplota může nepříznivě ovlivnit výsledky testu.
- Použité testovací materiály by měly být zlikvidovány v souladu s místními předpisy.

8. Odběr a příprava vzorku

Nazální vzorky:

- Je důležité získat co nejvíce sekretu. Zaveďte tampón do nosní dírký.
- Opatrně zaveďte tampón tak daleko, dokud neucítíte odpor na úrovni nosní skořepky (méně než 2,5 cm do nosní dírký).
- Otočte Skrát tampónem proti nosní stěně, abyste zajistili, že byly odebrány jak hlen, tak buňky.
- Pomalu vytáhněte tampón a přitom jím otáčejte.
- Opakujte postup pro druhou nosní dírký za použití stejného tampónu, abyste zajistili, že bylo odebráno dostatečné množství vzorku z obou nosních dírek.

Nazofaryngeální vzorky:

- Zaveďte tampón do nosní dírký paralelně s patrem (ne směrem nahoru), dokud nenarazíte na odpor nebo dokud není vzdálenost stejná jako vzdálenost od ucha k nosní dírci pacienta, což indikuje kontakt s nosohltanem.
- Opatrně třete a otáčejte tampónem. Ponechte tampón několik vteřin na místě, aby absorboval sekret.
- Pomalu vytáhněte tampón a přitom jím otáčejte. Vzorky lze odebrat z obou nosních dírek pomocí stejného tampónu, ale není nutné odebrat vzorky z obou stran, pokud je špička tampónu dostatečně nasycena tekutinou z prvního odběru.

Orofaryngeální vzorky:

- Opatrně vsuňte sterilní tampón do hltanu a odeberte sekret tak, že několikrát tampónem otřete zarudlou zadní stěnu hltanu a obě krční mandle. Zabraňte kontaktu tampónu s jazykem, zuby a dásněmi.

Poznámka:

- Používejte pouze tampóny ze syntetických vláken s plastovými tyčinkami. Nepoužívejte tampóny s alginátem vápenatým nebo tampóny s dřevěnými tyčinkami, protože mohou obsahovat látky, které inaktivují některé viry a brání dalšímu testování.
- Výtěry by měly být testovány ihned po odběru. Pro nejlepší výsledky testu použijte čerstvě odebrané vzorky. Pokud nelze test provést ihned po odběru vzorku, lze tampón skladovat po dobu maximálně jedné hodiny v čisté, suché a uzavřené zkumavce.

- Nepoužívejte vzorky, které jsou očividně kontaminované krví, protože by to mohlo ovlivnit průtok vzorku a vést k nepřesným výsledkům testu.

9. Provedení testu

Testy, vzorky, pufr a/nebo kontroly nechte před testováním dosáhnout pokojové teploty (15-30°C).

1. Umístěte čistou extrakční zkumavku označenou identifikací pacienta nebo kontroly na určené místo v držáku na čidla.



2. Oddělte jednu ampulku s pufrům.
3. Otevřete ampulku otočením špičky.
4. Držte ampulku s pufrům svisle nad zkumavkou, abyste zajistili, že celý pufrový roztok nateče do spodní části. Stlačte ampulku s pufrům a aniž byste se dotkli okraje zkumavky, přidejte celý roztok do extrakční zkumavky.



5. Vložte tampón s odebraným vzorkem do zkumavky. Otáčejte tampónem a vymáčkněte jej alespoň 5krát tak, že přitlačíte stěny extrakční zkumavky proti tampónu, aby se extrahovaly antigeny obsažené v tampónu.

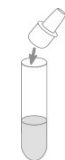


6. Vymějte tampón a tlačte ho proti stěně zkumavky tak, abyste z něj vytlačili co nejvíce tekutiny. Zlikvidujte tampón dle předpisů o nakládání s infekčními prostředky.



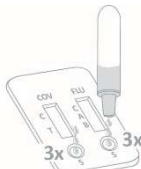
Poznámka: Je-li nasazena špička, může být extrahovaný vzorek skladován v extrakční zkumavce po dobu maximálně jedné hodiny, dokud není vyjmuta testovací kazeta z fóliového sáčku.

7. Testovací kazetu vyjměte ze zapečetěné fólie a použijte ji co nejdříve. Nejlepších výsledků dosáhnete, pokud test provedete okamžitě po otevření zapečetěné fólie. Vyznačte na testovací kazetu identifikaci pacienta nebo kontroly.



8. Položte testovací kazetu na čistou a rovnou plochu.

9. Nasadte na zkumavku špičku, obraťte ji a přeneste 3 kapky (přibližně 60 µL) extrahovaného roztoku do každého otvoru pro vzorek (S) na testovací kazetě.



10. Spusťte stopky.

11. Vyčkejte, dokud se nezobrazí barevná/barevné linie. Výsledek odečtěte po 15 minutách. Po více než 20 minutách již výsledek neodečítejte.



10. Vyhodnocení výsledků

Positivní na COVID-19 Ag:

Jedna barevná linie se objeví v oblasti kontrolní linie „C“ a druhá barevná linie se objeví v oblasti testovací linie „T“.



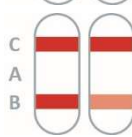
Positivní na virus influenza typu A:

Jedna barevná linie se objeví v oblasti kontrolní linie „C“ a druhá barevná linie se objeví v oblasti testovací linie „A“.



Positivní na virus influenza typu B:

Jedna barevná linie se objeví v oblasti kontrolní linie „C“ a druhá barevná linie se objeví v oblasti testovací linie „B“.

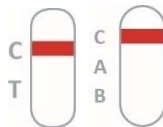


Poznámka: Je možná kombinace pozitivních výsledků pro různé parametry.

Poznámka: Intenzita barvy v oblasti testovací linie „T“, „A“ nebo „B“ se může lišit v závislosti na koncentraci virových nukleoproteinových antigenů SARS-CoV-2, jakož i viru influenza typu A a B přítomných ve vzorku. Každý barevný odstín v oblasti testovací linie „T“, „A“ nebo „B“ by proto měl být vyhodnocen jako pozitivní. Mějte na vědomí, že se jedná pouze o kvalitativní test, který neurčuje koncentraci analytu ve vzorku.

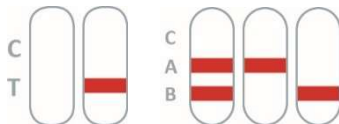
Negativní:

Barevná linie se utvoří v každé oblasti kontrolní linie „C“. Neobjeví se žádná linie v oblasti testovací linie „T“, „A“ a „B“.



Neplatný

Nezobrazí se kontrolní linie „C“. Výsledky jakéhokoliv testu, na kterém se ve stanoveném čase pro odečítání výsledků nezobrazila kontrolní linie, musí být znehodnoceny. Revidujte prosím postup a zopakujte test s novou testovací kazetou. Pokud problém přetrvává, přestaňte ihned používat testovací sadu a kontaktujte Vašeho distributora.



Nedostatečné množství vzorku, nesprávné provedení testu nebo prošlý test jsou nejpravděpodobnější důvody k nezobrazení kontrolní linie.

11. Kontrola kvality

V testovací kazetě je obsažena interní procedurální kontrola:

Barevná linie, která se objeví v každé oblasti kontrolní linie „C“, je považována za interní procedurální kontrolu. Potvrzuje přidání dostatečného množství vzorku, dostatečné promočení membrány a správný testovací postup.

Správná laboratorní praxe (SLP) doporučuje používání externích kontrol k ověření správné výkonnosti testovací kazety.

12. Omezení

- Test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus (virová chřipka) je určen pouze pro profesionální *in-vitro* diagnostiku. Test by měl být používán pouze pro kvalitativní detekci virových nukleoproteinových antigenů SARS-CoV-2, jakož i viru influenza typu A a B v lidských nazálních, nazofaryngeálních nebo orofaryngeálních vzorcích. Tímto kvalitativním testem nemohou být zjištěny ani kvantitativní hodnota ani míra zvýšení/snížení koncentrace virových nukleoproteinových antigenů SARS-CoV-2, jakož i viru influenza typu A a B.
- Test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus (virová chřipka) detekuje pouze přítomnost virových nukleoproteinových antigenů SARS-CoV-2, jakož i viru influenza typu A a B ve vzorcích a neměl by být použit jako jediné kritérium ke stanovení diagnózy onemocnění COVID-19 a virové chřipky A nebo B.
- Životaschopné a i životaneschopné viry SARS-CoV-2, jakož i viry influenza typu A a B mohou být detekovány pomocí testu NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus (virová chřipka).
- Při testování je třeba pečlivě dodržovat oddíl „Odběr a příprava vzorku“ a „Provedení testu“. Jejich nedodržení může vést k nepřesným výsledkům testu, protože koncentrace antigenu ve výtěru velmi závisí na správném postupu.
- Stejně jako u všech diagnostických testů by měly být veškeré výsledky vyhodnoceny v souvislosti s dalšími klinickými informacemi, které má lékař k dispozici.
- V průběhu infekce virem SARS-CoV-2 nebo virem influenza A nebo B může koncentrace virových nukleoproteinových antigenů klesnout pod hranici detekce testu.
- Je-li výsledek testu negativní a klinické symptomy přetrvávají, je doporučeno provést další testy za použití jiné metody. Negativní výsledek za žádných okolností nevylučuje možnost infekce SARS-CoV-2 nebo virem influenza A nebo B a měl by být potvrzen pomocí molekulárního testu.
- Pro rozlišení jakýchkoli specifických podtypů nebo kmenů viru influenza A a B je nutné provést další testování po konzultaci se státními nebo místními orgány pro veřejné zdraví.
- Je možné, že monoklonální protilátky, které prodělaly menší změny aminokyselin v cílovém epitopu, nemusí detekovat antigeny viru influenza A nebo je mohou detekovat s menší senzitivitou.
- Osoby, kterým byla nazálně podána vakcína proti chřipce A, mohou mít pozitivní výsledky po dobu až tří dnů po očkování.
- Pozitivní výsledky nevylučují koinfekci jinými patogeny.
- Děti mají tendenci virus influenza šířit hojněji a delší dobu než dospělí. Z tohoto důvodu může mít testování vzorků od dospělých často nižší senzitivitu než testování vzorků od dětí.
- Pozitivní a negativní prediktivní hodnoty jsou velmi závislé na prevalenci. Při vyhodnocení výsledků diagnostických testů je třeba vzít v úvahu místní prevalenci.

13. Očekávané hodnoty

Virové částice SARS-CoV-2 jsou obvykle přítomny v dýchacích cestách pacientů s COVID-19. Pozitivní výsledek testu může indikovat akutní infekci. Koncentrace virů ve vzorcích nazálních, nazofaryngeálních nebo orofaryngeálních výtěrů se mohou v průběhu onemocnění lišit a mohou klesnout pod hranici

detekce rychlých testů, i když pacienti stále vykazují příznaky. Naopak může být virus detekovatelný po dlouhou dobu i u zotavujících se pacientů. Možnou nakažlivost testovaných osob nelze vyloučit na základě negativního výsledku testu.

V průměru se každý rok nakazí chřipkou 3 až 10% neočkovaných dospělých (počet infekcí se významně liší v závislosti na aktuálně nerozšířenějších kmenech). Pozitivní výsledek rychlého testu může indikovat přítomnost virových nukleoproteinových antigenů viru influenza typu A a/nebo B ve vzorkovém materiálu, což naznačuje akutní infekci chřipkou A a/nebo B. Vzhledem k tomu, že pacienti mohou také získat koinfekce s jinými závažnými respiračními onemocněními, doporučuje se dodatečně testování na další virové a bakteriální infekční patogeny.

14. Výkonnostní charakteristiky

Klinická výkonnost

Diagnostická senzitivita a specifita

Test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus (virová chřipka) byl vyhodnocen za použití klinických vzorků nazálních výtěrů, jejichž stav byl potvrzen za použití metody RT-PCR.

Výsledky jsou shrnuty v následující tabulce:

		Test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus			
RT-PCR	Počet vzorků	Influenza A	Influenza B	SARS-CoV-2	
Influenza A	Pozitivní	42	38+/4-	0+/42-	0+/42-
Influenza B	Pozitivní	18	0+/18-	16+/2-	0+/18-
SARS-CoV-2	Pozitivní	102	0+/102-	0+/102-	99+/3-
SARS-CoV-2 + Influenza A/B	Negativní	571	4+/567-	4+/567-	2+/569-

Test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus (virová chřipka) neprokázal žádnou křížovou reaktivitu mezi parametry s klinickými vzorky.

		RT-PCR		
Test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus (COVID-19 Ag)		Pozitivní	Negativní	Celkem
	Pozitivní	99	2	101
	Negativní	3	629	632
	Celkem	102	631	733

Diagnostická senzitivita: 97,06% (91,71% - 98,99%)*

Diagnostická specifita: 99,68% (98,85% - 99,91%)*

Celková shoda: 99,32% (98,41% - 99,71%)*

*95% interval spolehlivosti

		RT-PCR		
Test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus (Influenza A)		Pozitivní	Negativní	Celkem
	Pozitivní	38	4	42
	Negativní	4	687	691
	Celkem	42	691	733

Diagnostická senzitivita: 90,48% (77,93% - 96,23%)*

Diagnostická specifická: 99,42% (98,52% - 99,77%)*

Celková shoda: 98,91% (97,86% - 99,45%)*

*95% interval spolehlivosti

Test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus (Influenza B)	RT-PCR		
	Pozitivní	Negativní	Celkem
Pozitivní	16	4	20
Negativní	2	711	713
Celkem	18	715	733

Diagnostická senzitivita: 88,89% (67,20% - 96,90%)*

Diagnostická specifická: 99,44% (98,57% - 99,78%)*

Celková shoda: 99,18% (98,23% - 99,45%)*

*95% interval spolehlivosti

Analytická výkonnost

Studie analytické senzitivity (hranice detekce)

95% hranice detekce testu NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus (virová chřipka) je 75,5 TCID₅₀/mL pro SARS-CoV-2 a byla stanovena pomocí ředění inaktivovaného viru SARS-CoV-2.

Koncentrace stanovené jako 95% hranice detekce pro každý testovaný kmen chřipky A/B jsou uvedeny níže:

Influenza A: Brisbane/59/2007 (H1N1), 1,32 × 10³ TCID₅₀/mL

Influenza A: Hong Kong/4801/2014 (H3N2),

5,68 × 10² TCID₅₀/mL

Influenza B: Brisbane/60/2008, 1,54 × 10³ TCID₅₀/mL

Influenza B: Phuket/3073/2013, 2,18 × 10³ TCID₅₀/mL

Rozsah měření

Nebyl pozorován žádný prozónový efekt při testování inaktivovaných virů SARS-CoV-2 (až do 1,51 × 10⁶ TCID₅₀/mL) a následujících inaktivovaných kmenů chřipky:

H1N1 (2,64 × 10⁶ TCID₅₀/mL), H3N2 (1,136 × 10⁶ TCID₅₀/mL),

B/Brisbane/60/2008 (3,08 × 10⁶ TCID₅₀/mL),

B/Phuket/3073/2013 (1,136 × 10⁶ TCID₅₀/mL).

Analytická reaktivita

Byly testovány níže uvedené lidské, ptačí a jiné živočišné kmeny viru influenza A a B a vykazaly pozitivní reakci s testem NADAL® COVID-19 Ag + Influenza A/B plus (virová chřipka).

Kmeny
SARS-CoV-2
A/Brisbane/59/2007 (H1N1)
A/New Caledonia/20/1999 (H1N1)
A/PR/8/34 (H1N1)
A/Solomon Islands/03/2006 (H1N1)
A/California/07/2009 (H1N1pdm)
A/Canada/6294/2009 (H1N1pdm)
A/Brisbane/10/2007 (H3N2)
A/HK/8/68 (H3N2)
A/Texas/50/2012 (H3N2)
A/Victoria/361/2011 (H3N2)
A/Wisconsin/67/2005 (H3N2)
A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)
A/Cambodia/R0405050/2007(08/216) (H5N1)
A/Netherlands/12/2000(07/336)
A/Hongkong/1073/1999(08/208)
A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019
A/Hong Kong/2671/2019
B/Brisbane/60/2008

Kmeny

B/Malaysia/2506/2004

B/Massachusetts/2/2012

B/Phuket/3073/2013

B/Texas/6/2011

B/Wisconsin/1/2010

B/Yamagata/16/1988

B/Washington/02/2019

Interferující látky

Následující látky, které jsou běžně přítomné v respiračních vzorcích nebo jsou uměle zaneseny do dýchacích cest, byly vyhodnoceny v níže uvedených koncentracích. Všechny látky byly smíchány s ředěním viru 1/20000 SARS-CoV-2 (1,51 × 10⁶ TCID₅₀/mL) a nevykazaly žádnou interferenci s testem NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus (virová chřipka).

Látka	Koncentrace
Zanamivir	5 mg/mL
Osetamivir	10 mg/mL
Artemether/Lumefantrin	50 µM
Doxycyklin-hyklát	70 µM
Chinin	150 µM
Lamivudin	1 mg/mL
Ribavirin	1 mg/mL
Daclatasvir	1 mg/mL
Mucin z hovězích submaxilárních žláz, typ I-S	100 µg/mL
Lidská antikoagulaovaná krev EDTA	5% (v/v)
Biotin	100 µg/mL
Neosynephrin® (fenylefrin)	10% (v/v)
Afrin® nosní sprej (oxymetazolin)	10% (v/v)
Nosní sprej se solným roztokem	10% (v/v)
Homeopatický nosní gel Zicam® Allergy Relief	5% (v/v)
Kromoglykát sodný	20 mg/mL
Olopatadin-hydrochlorid	10 mg/mL
Paracetamol	199 µM
Kyselina acetylsalicylová	3,62 mM
Ibuprofen	2,425 mM
Mupirocin	10 mg/mL
Tobramycin	5 µg/mL
Erythromycin	81,6 µM
Ciprofloxacín	30,2 µM

Křížová reaktivita

Vzorky obohacené následujícími patogeny byly testovány pomocí testu NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus (virová chřipka):

Patogen	Koncentrace
Virus influenza A H1N1	6×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Virus influenza A H3N2	9×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Virus influenza A H5N1	8×10 ⁴ TCID ₅₀ /mL
Virus influenza A H7N9	9×10 ⁴ TCID ₅₀ /mL
Influenza B	3×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Adenovirus typ 1	3×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Adenovirus typ 2	2×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Adenovirus typ 3	1×10 ⁶ TCID ₅₀ /mL
Adenovirus typ 5	4×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Adenovirus typ 7	1×10 ⁶ TCID ₅₀ /mL
Adenovirus typ 55	4×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Respirační syncytiální virus typ A/B	3×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Lidský koronavirus 229E	3×10 ⁴ TCID ₅₀ /mL
Lidský koronavirus OC43	1×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Lidský koronavirus NL63	1×10 ⁴ TCID ₅₀ /mL
Lidský koronavirus HKU1	1×10 ³ ng/mL

Patogen	Koncentrace
Koronavirus MERS Florida/USA-2/Saudi Arabia.2014	4×10 ⁴ TCID ₅₀ /mL
Virus parainfluenza typ 1/2/3/4	1×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Rhinovirus typ A16	1×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
<i>Legionella pneumophila</i> Bloomington-2	1×10 ⁵ buněk/mL
<i>Legionella pneumophila</i> 82A3105	1×10 ⁵ buněk/mL
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> K	1×10 ⁵ buněk/mL
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> Erdman	1×10 ⁵ buněk/mL
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> HN878	1×10 ⁵ buněk/mL
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> CDC1551	1×10 ⁵ buněk/mL
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> H37Rv	1×10 ⁵ buněk/mL
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 475298 [Maryland [D1] 6B-17]	1×10 ⁵ buněk/mL
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 178 [Poland 23F-16]	1×10 ⁵ buněk/mL
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 262 [CIP 104340]	1×10 ⁵ buněk/mL
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Slovakia 14-10 [29055]	1×10 ⁵ buněk/mL
<i>Streptococcus pyogenes</i> T1	1×10 ⁵ buněk/mL
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> mutant 22	1×10 ⁵ buněk/mL
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> FH kmen Eaton Agent	1×10 ⁵ buněk/mL
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> M129-B7	1×10 ⁵ buněk/mL

Přesnost

Opakovatelnost

Opakovatelnost byla stanovena testováním 10 replikátů negativních, slabě pozitivních a středně pozitivních vzorků za použití šarže testu NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus (virová chřipka).

Reprodukovatelnost

Reprodukovatelnost byla stanovena testováním triplikátů negativních a silně negativních, jakož i slabě, středně a silně pozitivních vzorků. Testování bylo provedeno 6 uživateli za použití 3 nezávislých šarží testu NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus (virová chřipka) na 3 různých místech po dobu 5 samostatných dnů.

Test NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus (virová chřipka) prokázal přijatelnou opakovatelnost a reprodukovatelnost. Negativní a pozitivní hodnoty byly správně identifikovány v >99% případů.

15. Reference

- Cui J, Li F, Shi ZL, Origin and evolution of pathogenic coronaviruses, *Nat Rev Microbiol* 2019; 17:181-192.
- Su S, Wong G, Shi W, et al, Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses, *Trends Microbiol* 2016;24:490-502.
- Weiss SR, Leibowitz JL, Coronavirus pathogenesis, *Adv Virus Res* 2011; 81:85-164.
- Murphy, B.R., and R.G. Webster, 1996, Orthomyxoviruses, pp.1397-1445. In: Fields, Virology, 3rd edition, B.N. Fields, D.M. Knipe, P.M. Howley, et al. (eds.), Lippincott-Raven, Philadelphia.
- Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 4th Edition. U.S. Department of Health and Human Services, CDC, NIH, Washington, DC (1999).
- CDC website: <http://www.cdc.gov/flu/>
- Anne Moscona. Neuraminidase Inhibitors for Influenza, 2005. *The New England Journal of Medicine*, 353 (13):1363-1373.

Rev. 2, 2021-01-18 MP

1. Käyttötarkoitukset

NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Test on lateraalivirtaukseen perustuva kromatografinen immunomääritys SARS-CoV-2:n sekä influenssa A- ja B-virusten nukleoproteiiniantigeenien samanaikaiseen kvalitatiiviseen havaitsemiseen ihmisen nenä-, nenänielu- tai nielunäytteistä (katso osio 12 "Rajoiutukset"). Testi on tarkoitettu SARS-CoV-2- sekä A- ja B-influenssavirusinfektioiden diagnosoinnin apuvälineeksi. Huomaa, että viruksen nukleoproteiini-antigeenien pitoisuus voi vaihdella taudin aikana ja alittaa testin havaitsemisrajan. Testattavien henkilöiden mahdollista tartuttavuutta ei voida poissulkea negatiivisen testituloksen perusteella. Testausmenettely ei ole automatisoitu, eikä se vaadi erityistä koulutusta tai pätevyyttä. NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus on tarkoitettu vain ammattikäyttöön.

2. Johdanto ja kliininen merkitys

COVID-19 (koronavirustauti) on hiljattain löydetyn SARS-CoV-2 koronaviruksen aiheuttama infektio tauti. COVID-19:n yleisimmät oireet ovat kuume, kuiva yskä, väsymys, yskösten muodostuminen, hengenahdistus, kurkkukipu ja päänsärky. Joillakin potilailla voi esiintyä lihaskipua, vilunväristyksiä, pahoinvointia, nenän tukkoisuutta tai ripulia. Nämä oireet alkavat vähitellen ja ovat useimmissa tapauksissa lieviä. Jotkut tartunnan saaneet henkilöt ovat täysin oireettomia eikä heillä ole huonovointisuutta. Useimmat henkilöt (noin 80%) paranevat taudista ilman erityistä hoitoa. Arviolta joka kuudes COVID-19-tartunnan saanut henkilö sairastuu vakavasti ja heille kehittyvät hengitysvaikeuksia. Iäkkeitä henkilöt ja henkilöt, joilla on jo olemassa olevia sairauksia, kuten korkea verenpaine, sydänsairaus tai diabetes, sairastuvat todennäköisemmin vakavasti.

COVID-19 tarttuu ilmateitse pisaratartuntana sairastuneen henkilön yskissä, aivastaessa tai puhuessa. Useimmat arviot COVID-19:n itämisajasta ovat välillä 1-14 päivää, jonka aikana oireettomat henkilöt voivat olla jo tartuttavia.

Influenssa on erittäin tarttuva ylähengitysteiden virusinfektio, jonka tyypillisiä piirteitä ovat antigeenimuuntelu, kausiluonteisuus ja vaikutukset väestöön. Kahdesta influenssaviruksen päätyypistä (A ja B), influenssa A:n alatyypit voidaan erotella pintaglykoproteiinien antigeenimuutelman perusteella (hemagglutiiniini ja neuraminidaasi). Influenssa A -virusta esiintyy eniten ja se liitetään kaikista vakavimpiin epidemioihin. Influenssa voi aiheuttaa vakavia komplikaatioita, kuten keuhkoputkentulehdusta tai keuhkokuumetta, erityisesti lapsilla, iäkkäillä tai kroonisesta keuhkosairaudesta kärsivillä. Kuitenkin yleisimmän lievän esiintyvän virusinfektio tarttuu hengityseritteiden välityksellä (niistäminen tai yskiminen). On olemassa monia muita virusinfektioita, joiden oireet mukailevat influenssaa, joten on välttämätöntä erottaa se muista akuuteista hengitystieinfektioista laboratoriotestien avulla.

RT-PCR on lähes 100% herkkyydellään ja tarkkuudellaan laboratoriodiagnostiikan "gold standard". Tämä laboratoriomenetelmä ei kuitenkaan anna välitöntä diagnoosia, ja vaatii käyttäjän erityisosaamista sekä kalliita laboratoriotarvikkeita. Antiviraaliset influenssalääkkeet, jotka ovat olleet saatavilla 1990-luvun loppupuolelta saakka, toimivat tehokkaimmin otettuna pian oireiden alkamisesta (48 tunnin kuluessa).

Pikatestit influenssan antigeenien havaitsemiseen mahdollistavat näin ollen hoidon aloittamisen hyvissä ajoin, parantaen potilaiden terveydenhoitoa ja pienentäen hoitokustannuksia.

3. Testiperiaate

NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Test on lateraalivirtaukseen perustuva kromatografinen immunomääritys SARS-CoV-2:n sekä influenssa A- ja B-virusten nukleoproteiiniantigeenien kvalitatiiviseen havaitsemiseen ihmisen nenä-, nenänielu- tai nielunäytteistä.

NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Test sisältää kaksi sisänrakennettua testiliuskaa (testikasetin vasen puoli: COVID-19 Ag Test; testikasetin oikea puoli: Influenza A/B Test).

Anti-SARS-CoV-2 vasta-aineet ovat immobilisoituna membraanin testiliinan alueella "T". Anti-influenssa A- ja B-vasta-aineet ovat immobilisoituna membraanin testiliinan alueilla "A" ja "B". Näyte viedään puskuriliuosta sisältävään uuttoputkeen SARS-CoV-2- sekä influenssa A- ja B-virusten nukleoproteiiniantigeenien vapauttamiseksi. Testaamisen aikana, uutetut antigeenit sitoutuvat testikasetin näytetyynylle esipäälystettyjen, väripartikkeleilla konjugoitujen anti-SARS-CoV-2-vasta-aineiden ja/tai anti-influenssa A- ja/tai B-vasta-aineiden kanssa. Seos kulkeutuu membraanilla kromatografisesti kapillaarireaktioansioista ja reagoi membraanin reagenssin kanssa. Anti-SARS-CoV-2-vasta-aineet sekä anti-influenssa A- ja B-vasta-aineet kaappaavat kompleksit testiliinan alueilla "T" sekä "A" ja "B". Ylimääräiset väripartikkelit kiinnittyvät kontrolliliinan alueelle "C". Väriiviivan läsnäolo testiliinan alueilla "T" ja/tai "A" ja/tai "B" osoittaa positiivisen tuloksen. Väriiviivan puuttuminen testiliinan alueilla "T" ja/tai "A" ja/tai "B" osoittaa negatiivisen tuloksen.

Väriiviivan muodostuminen kontrolliliinan alueelle "C" toimii testin sisänrakennettuna kontrollina, osoittaen, että näytemäärä on lisätty ja riittävä membraanille imeytyminen on tapahtunut.

4. Reagenssit ja mukana toimitetut materiaalit

- 20 NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus testikasettia
- Toimitetut lisämateriaalit 93/42/ETY-direktiivin mukaisesti: Mahdollisesta COVID-19:ään liittyvästä lääkintätarvikkepuolelta johtuen näyttekupujen valmistaja voi muuttua. Näin ollen toimitetut näyttekuput tulevat yhdeltä alla mainitulta valmistajalta.
 - a) 20 steriiliä näyttekupua, CE 0197
 
 - Jiangsu Changfeng Medical Industry Co., Ltd
 - Touqiao Town, Guangling District, Yangzhou,
 - Jiangsu 225109 China (Valtuutettu EU-edustaja
 - Lins Service & Consulting GmbH, Obere Seegasse
 - 34/2, 69124 Heidelberg, Germany)
 - b) 20 steriiliä näyttekupua, CE 0197
 
 - Jiangsu Rongye Technology Co., LTD, Touqiao
 - Town, Yangzhou City, Jiangsu Province, China
 - (Valtuutettu EU-edustaja Riomaviv S.L., Calle de
 - Almansa 55, 1D, Madrid 28039 Spain)
 - c) 20 steriiliä näyttekupua, CE 0197
 
 - CITOTEST LABWARE MANUFACTURING CO., LTD
 - No.48, Xinxiu Road, Haimen, Jiangsu province
 - (Valtuutettu EU-edustaja WellKang Ltd,
 - Enterprise Hub, NW Business Complex,

1 Beraghmore Rd., Derry, BT48 8SE, Northern Ireland)

- 20 uuttoputkea sis. tippakorkit
- 20 kertakäyttöistä puskuriliuosampullia "Buffer" (300 µL kussakin)*
- 1 reagenssipidike
- 1 pakkausseleste

*Puskuriliuos sisältää seuraavan säilöntäaineen: ProClin™ 300: <0,03%.

Puskuriliuoksen sisältämät detergentit hajottavat ja neutraloivat viruksen.

Varoitusmerkintöjä ei vaadita CLP-asetuksen mukaisesti: (EY) N:o 1272/2008. Pitoisuudet alittavat vapautustason.

5. Tarvitavat lisämateriaalit

- Ajastin

6. Säilytys ja stabiilius

Testipakkaukset tulee säilyttää 2-30°C lämpötilassa ilmoitettuun viimeiseen käyttöpäivään saakka. Testikasetit säilyvät stabiileina foliopakkauksiin painettuun viimeiseen käyttöpäivään saakka. Testikasetit tulee säilyttää sinetöidyiissä foliopakkauksissaan käyttöön saakka. Älä pakasta testipakkausta. Älä käytä pakkauksessa ilmoitetun viimeisen käyttöpäivän jälkeen. Testipakkauksen komponentit tulee suojata kontaminaatioilta. Älä käytä testipakkauksen komponentteja, mikäli huomaat merkkejä mikrobikontaminaatiosta tai saostumisesta. Annotelutarvikkeiden, säilytysastien tai reagenssien biologinen kontaminoituminen voi johtaa epätarkkoihin tuloksiin.

7. Varoitukset ja varotoimet

- Vain ammattimaiseen *in-vitro* -diagnostiseen käyttöön.
- Lue käyttöohjeet huolellisesti ennen testin suorittamista.
- Älä käytä viimeisen käyttöpäivän jälkeen.
- Älä käytä testipakkauksen komponentteja, jos testipakkaus on vaurioitunut.
- Testit ovat vain kertakäyttöön.
- Älä lisää näytettä reaktioalueelle (tulosalue).
- Kontaminaation välttämiseksi, älä koske reaktioalueeseen (tulosalue).
- Vältä näytteiden ristikontaminaatio käyttämällä aina uutta näytteenottoastiaa jokaiselle näytteelle.
- Älä vaihda tai sekoita eri testipakkausten komponentteja.
- Älä käytä puskuriliuosta, mikäli sen väri on muuttunut tai sameutunut. Muuttunut väri tai sameutuminen voivat olla merkkejä mikrobikontaminaatiosta.
- Älä syö, juo tai tupakoi alueella, jossa näytteitä ja testipakkauksia käsitellään.
- Käytä asianmukaisia suojavarusteita, kuten kasvosuojaa, suoja-asua, kertakäyttökäsineitä ja suojalaseja näytteiden keräämisen, valmistelun ja testauksen aikana.
- Käsittele kaikkia näytteitä mahdollisina tartuntalähteinä. Noudata mikrobiologisia vaaroja koskevia varotoimia testaamisen aikana ja noudata asianmukaisia määräyksiä koskien näytteiden hävittämistä.
- Näytteiden jatkokäsittely ja potilaan hoidollisten toimenpiteiden tulee noudattaa paikallisia sääöksiä ja -ohjeistuksia.

- Testipakkaus sisältää eläinperäisiä tuotteita. Sertifioitu tieto alkuperästä ja/tai eläinten terveydentilasta ei täysin takaa tarttuvien taudinaiheuttajien poissaoloa. Näin ollen on suositeltavaa, että näitä tuotteita käsitellään mahdollisesti tartuttavina sekä noudattaa asianmukaisia turvatoimia (esim. älä niele tai hengitä).
- Lämpötilavaihtelut voivat vaikuttaa haitallisesti testituloksiin.
- Käytetyt testausmateriaalit tulee hävittää paikallisten sääntösten mukaisesti.

8. Näytteenotto ja valmistelu

Nenänäyte:

- On tärkeää kerätä niin paljon eritettä kuin mahdollista. Laita näytetikku sieraimen.
- Työnä näytetikku varovaisesti, kunnes nenäkuorikon tasolla tuntuu vastustusta (alle 2,5 cm verran sieraimen sisään).
- Pyöritä näytetikku 5 kertaa nenän seinämää vasten varmistaaksesi, että sekä limaa että soluja on kerätty.
- Vedä näytetikku hitaasti pois pyörittelyä jatkaen.
- Toista tämä prosessi toisen sieraimen kanssa samaa näytetikkuu käyttäen varmistaaksesi, että riittävä määrä näytettä on kerätty molemmista nenäonteloista.

Nenänielunäyte:

- Työnä näytetikku sieraimen kitalaan kanssa yhdensuuntaisesti (ei ylöspäin), kunnes tunnet vastuksen tai kunnes syvyys vastaa etäisyyttä potilaan korvasta sieraimen, osoittaen kontaktin nenänielun kanssa.
- Hankaa ja pyöritä tikku varovaisesti. Anna tikun olla paikallaan muutaman sekunnin ajan eritteiden imeyttämiseksi.
- Poista näytetikku hitaasti samalla pyörittäen. Näytteet voidaan kerätä molemmista sieraimista samalla näytetikulla, mutta tämä ei ole välttämätöntä, mikäli tikun pää on kylästynyt nesteellä ensimmäisen näytteenkeräyksen jälkeen.

Nielunäyte:

- Laita steriili näytetikku varovaisesti nieluun ja kerää eritettä kierittämällä näytetikkuu punoittavaa takanielua ja molempia nielurisoja vasten. Vältä kielen, hampaiden tai ikenien koskemista.

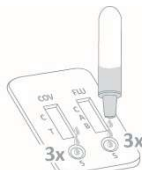
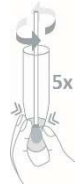
Huomautus:

- Käytä ainoastaan näytetikkuja, joissa on synteettinen kuitukärki ja muovinen varsi. Älä käytä kalsium-alginaattitikkua tai tikkuja, joissa on puinen varsi, sillä ne saattavat sisältää aineita, jotka inaktivoivat joitain viruksia ja estävät jatkotestauksen.
- Tikkunäytteet tulee testata välittömästi näytteen keräämisen jälkeen. Käytä tuoreita näytteitä testin parhaan suorituskyvyn varmistamiseksi. Mikäli testiä ei voida suorittaa heti näytteen keräämisen jälkeen, näytetikku voidaan säilyttää maksimissaan yhden tunnin ajan puhtaassa, kuivassa ja suljetussa putkessa.
- Älä käytä näytteitä, jotka ovat selvästi kontaminoituneet verellä, sillä tämä voi häiritä näytteen imeytymistä ja johtaa epätarkkoihin tuloksiin.

9. Testin suorittaminen

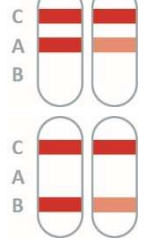
Tuo testit, näytteet, puskuriliuokset ja/tai kontrollit huoneenlämpöiseksi (15-30°C) ennen testaamista.

1. Aseta puhdas uuttoputki, johon merkitty potilaan tai kontrollin tiedot, reagenssipidikkeen osoitellulle paikalle.
2. Irrota yksi puskuriliuosampulli.
3. Avaa ampulli vääntämällä sen kärki irti.
4. Pidä ampullia kohtisuorassa putken päällä varmistaaksesi, että kaikki liuos valuu alaosaan. Purista puskuriliuosampullia siirtääksesi kaiken liuoksen uuttoputkeen koskematta putken reunoihin.
5. Laita kerätyn näytteen sisältävä näytetikku uuttoputkeen. Pyörittele näytetikkuva ja painele putken seinämiä vähintään 5 kertaa sitä vasten, jotta antigeenit vapautuvat näytetikusta.
6. Poista näytetikku painaen putken seinämiä napakasti sitä vasten, jotta mahdollisimman paljon nestettä vapautuu. Hävitä näytetikku paikallisia tartuttavia aineita koskevia säädöksiä noudattaen.
7. Poista testikasetti foliopakkauksesta ja suorita testi mahdollisimman pian. Parhaat tulokset saadaan, jos testi suoritetaan välittömästi pakkauksen avaamisen jälkeen. Merkitse testikasettiin potilaan tai kontrollin tiedot.
8. Aseta testikasetti puhtaalle ja tasaiselle alustalle.
9. Kiinnitä tippakorkki uuttoputkeen, käännä putki ympäri ja annostele 3 pisaraa (noin 60 µL) liuosta testikasetin näyteaukkoon (S).
10. Käynnistä ajastin.
11. Odota väriviivojen muodostumista. Lue testitulokset tasan 15 minuutin kuluttua. Älä tulkitse tuloksia enää 20 minuutin jälkeen.



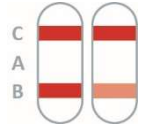
Positiivinen influenssa A-virus:

Väriviiva muodostuu kontrolliliinjan alueelle "C" ja toinen väriviiva muodostuu testiliinjan alueelle "A".



Positiivinen influenssa B-virus:

Väriviiva muodostuu kontrolliliinjan alueelle "C" ja toinen väriviiva muodostuu testiliinjan alueelle "B".

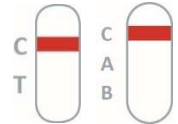


Huomautus: Eri parametrit voivat näyttää positiivisen tuloksen samanaikaisesti.

Huomautus: Värien voimakkuus testiliinjanalueella "T", "A" tai "B" voi vaihdella riippuen näytteessä olevien SARS-CoV-2- sekä influenssa A- ja B-virusten nukleoproteiinantigeenien pitoisuuksista näytteessä. Kaikki värisävyt testiliinjan alueella "T", "A" tai "B" tulee tulkita positiiviseksi tulokseksi. Huomaa, että tämä on kvalitatiivinen testi, eikä sillä voida määrittää analyysin pitoisuutta näytteessä.

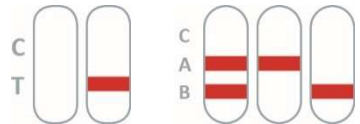
Negatiivinen:

Väriviiva muodostuu kontrolliliinjan alueelle "C". Viivoja ei muodostu testiliinjojen alueille "T", "A" tai "B".



Mitätön

Kontrolliviiva "C" ei muodostu. Kaikki testitulokset, joiden yhteydessä kontrolliviiva ei ole muodostunut ilmoitetun lukuajan puitteissa, tulee hylätä. Lue käyttöohjeet huolellisesti uudelleen ja toista testi uudella testikasetilla. Mikäli ongelma jatkuu, lopeta testien käyttö välittömästi ja ota yhteys myyjään.



Riittämätön näytemäärä, virheellinen testin suoritus tapa tai eräänntyneet testit ovat yleisimpiä syitä kontrolliviivan epäonnistumiselle.

11. Laaduntarkkailu

Testikasetti sisältää sisäänrakennetun laadunkontrollin:

Väriviivan muodostuminen jokaiselle kontrolliviivan alueelle "C" toimii sisäisenä toimintakontrollina. Se varmistaa riittävän näytemäärän, oikean suoritustekniikan ja näytteen riittävän imeytymisen membraanille.

Hyvä laboratoriakäytäntö (GLP) suosittelee käyttämään ulkoisia kontrollimateriaaleja testipakkauksen oikeanlaisen toiminnan varmistamiseksi.

12. Rajoitukset

- NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Test on tarkoitettu ainoastaan ammattimaiseen *in-vitro* -diagnostiseen käyttöön. Sitä tulee käyttää ainoastaan SARS-CoV-2- sekä influenssa A- ja B-virusten nukleoproteiinantigeenien kvalitatiiviseen havaitsemiseen ihmisen nenä-, nenänielu- tai nielunäytteistä. SARS-CoV-2- sekä influenssa A- ja B-virusten nukleoproteiinantigeenien kvantitatiivista määrää tai

10. Tulosten tulkinta

Positiivinen COVID-19 Ag:

Väriviiva muodostuu kontrolliliinjan alueelle "C" ja toinen väriviiva muodostuu testiliinjan alueelle "T".



pitoisuuden nousua/laskua ei voida määrittää tällä kvalitatiivisella testillä.

- NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Test osoittaa ainoastaan SARS-CoV-2- sekä influenssa A- ja B-virusten nukleo proteiiniantigeenien läsnäolon näytteessä, eikä sitä tule käyttää ainoana perusteena COVID-19:n ja A- tai B-influenssan diagnosoimisessa.
- Sekä elinkykyiset että elinkyvottomat virukset voidaan havaita käyttäen NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Testiä.
- Osoita "Näytteenotto ja valmistelu" sekä "Testin suorittaminen" tulee seurata tarkasti testaamisen aikana. Ohjeiden noudattamatta jättäminen voi johtaa epätarkkoihin tuloksiin, sillä antigeenipitoisuus näytetikussa riippuu suuresti oikeasta testausmenetelmästä.
- Kuten kaikkien diagnostisten testien kanssa, kaikki tulokset tulee tulkita ottaen huomioon muut lääkärin saatavilla olevat kliiniset tiedot.
- Viruksen nukleo proteiiniantigeenien pitoisuus voi pudota testin havaitsemisajan alle SARS-CoV-2- tai A- tai B-influenssavirusinfektion aikana.
- Mikäli oireet jatkuvat negatiivisesta tuloksesta huolimatta, lisätästä muilla kliinisillä menetelmillä suositellaan. Negatiivinen tulos ei milloinkaan poissulje SARS-CoV-2- tai A- tai B-influenssavirusinfektion mahdollisuutta ja se tulisi varmistaa molekyylimäärityksellä.
- Lisätästäus terveydenhuollosta vastaavissa yksiköissä vaaditaan tiettyjen influenssa A- ja B-viruksen alatyypin tai kantojen erottamiseksi.
- Monoklonaaliset vasta-aineet eivät välttämättä havaitse tai havaitsevat matalammalla herkkydellä influenssa A-viruksen antigeenejä, joille on tapahtunut vähäisiä aminohappomuutoksia kohteena olevalla epitopialueella.
- Nenän kautta annettu A-influenssarokotteeseen saaneet henkilöt voivat antaa positiivisia testituloksia kolmen päivän ajan rokotuksen jälkeen.
- Positiivinen testitulos ei poissulje muiden patogeenien koinfektioita.
- Lapset erittävät influenssavirusta enemmän ja pidempään kuin aikuiset. Siksi aikuisten näytteiden testaaminen voi usein tuottaa matalamman herkkyden kuin lasten näytteiden testaaminen.
- Positiiviset ja negatiiviset ennustearvot riippuvat suuresti esiintyvyydestä. Paikallinen esiintyvyys tulisi ottaa huomioon tulkittaessa diagnostisia testituloksia.

13. Odotusarvot

SARS-CoV-2 viruspartikkeleja esiintyy normaalisti COVID-19-potilaiden hengitysteissä. Positiivinen testitulos voi tarkoittaa akuuttia infektiota. Virus pitoisuus nenän, nenänielun tai nielun tikunäytteissä voi vaihdella taudin edetessä ja voi pudota testin havaitsemisajan alapuolelle, vaikka potilaalla olisikin edelleen oireita. Kääntäen, virus voi olla edelleen havaittavissa pitkän aikaa jopa toipuneilla potilailla. Potilaan mahdollista tartuttavuutta ei voida poissulkea negatiivisen testituloksen perusteella. Vuosittain keskimäärin 3-10% rokottamattomista aikuisista saa influenssatartunnan (infektioiden lukumäärä riippuu merkittävästi kulloinkin esiintyvistä kannasta). Positiivinen pikatestitulos voi osoittaa influenssa A- ja/tai B-viruksen

nukleo proteiiniantigeenien läsnäolon näyttemateriaalissa, tarkoittaen akuuttia A- ja/tai B-influenssavirusinfektiota. Koska potilailla voi olla muiden vakavien hengitystiesairauksien koinfektioita, lisätästäus voidaan tartuttavien virusten tai bakteerien varalta suositellaan.

14. Suoritusominaisuudet

Kliininen suorituskyky

Diagnostinen herkkyys ja tarkkuus

NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Test arvioitiin käyttäen kliinisiä näntätkunäytteitä, joiden status oli varmistettu RT-PCR:llä.

Tulokset on esitetty alla olevissa taulukoissa.

		NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Test			
RT-PCR	Näyt-teiden lkm.	Influenssa A	Influenssa B	SARS-CoV-2	
Influenssa A	Positiivinen	42	38+/4-	0+/42-	0+/42-
Influenssa B	Positiivinen	18	0+/18-	16+/2-	0+/18-
SARS-CoV-2	Positiivinen	102	0+/102-	0+/102-	99+/3-
SARS-CoV-2 +Influenza A/B	Negatiivinen	571	4+/567-	4+/567-	2+/569-

NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Test ei osoittanut ristireagoivuutta kliinisten näytteiden parametrien kanssa.

		RT-PCR		
NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Test (COVID-19 Ag)		Positiivinen	Negatiivinen	Yhteensä
	Positiivinen	99	2	101
	Negatiivinen	3	629	632
	Yhteensä	102	631	733

Diagnostinen sensitiivisyys: 97,06% (91,71% - 98,99%)*

Diagnostinen spesifisyys: 99,68% (98,85% - 99,91%)*

Kokonaisyhtäpitävyys: 99,32% (98,41% - 99,71%)*

*95% luottamusväli

		RT-PCR		
NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Test (Influenza A)		Positiivinen	Negatiivinen	Yhteensä
	Positiivinen	38	4	42
	Negatiivinen	4	687	691
	Yhteensä	42	691	733

Diagnostinen sensitiivisyys: 90,48% (77,93% - 96,23%)*

Diagnostinen spesifisyys: 99,42% (98,52% - 99,77%)*

Kokonaisyhtäpitävyys: 98,91% (97,86% - 99,45%)*

*95% luottamusväli

NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Test (Influenssa B)	RT-PCR		
	Positiivinen	Negatiivinen	Yhteensä
Positiivinen	16	4	20
Negatiivinen	2	711	713
Yhteensä	18	715	733

Diagnostinen sensitiivisyys: 88,89% (67,20% - 96,90%)*

Diagnostinen spesifisyys: 99,44% (98,57% - 99,78%)*

Kokonaisyhtäpitävyys: 99,18% (98,23% - 99,45%)*

*95% luottamusväli

Analyttinen suorituskyky

Analyttinen sensitiivisyys -tutkimus (havaitsemisraja)

NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Testin 95% havaitsemisraja on 75,5 TCID₅₀/mL ja se määritettiin inaktivoitujen SARS-CoV-2-viruksen laimennoksilla.

95%:n havaitsemisrajaksi määritetyt pitoisuudet kullekin A/B-influenssakannalle ovat listattuna alla:

Influenssa A: Brisbane/59/2007 (H1N1), 1,32 × 10³ TCID₅₀/mL

Influenssa A: Hong Kong/4801/2014 (H3N2), 5,68 × 10² TCID₅₀/mL

Influenssa B: Brisbane/60/2008, 1,54 × 10³ TCID₅₀/mL

Influenssa B: Phuket/3073/2013, 2,18 × 10³ TCID₅₀/mL

Mittausalue

Prozone-vaikutusta ei havaittu testattaessa inaktivoituja SARS-CoV-2-virusia (enintään 1,51 × 10⁶ TCID₅₀/mL) sekä seuraavia inaktivoituja influenssakantoja:

H1N1 (2,64 × 10⁶ TCID₅₀/mL), H3N2(1,136 × 10⁶ TCID₅₀/mL),

B/Brisbane/60/2008 (3,08 × 10⁶ TCID₅₀/mL),

B/Phuket/3073/2013 (1,136 × 10⁶ TCID₅₀/mL).

Analyttinen reaktiivisuus

Alla luetellut ihmisen, lintu- tai muun eläinperäisen influenssan A- ja B-viruskannat testattiin, ja ne osoittivat positiivisen reaktion NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Testin kanssa.

Kannat SARS-CoV-2
A/Brisbane/59/2007 (H1N1)
A/New Caledonia/20/1999 (H1N1)
A/PR/8/34 (H1N1)
A/Solomon Islands/03/2006 (H1N1)
A/California/07/2009 (H1N1pdm)
A/Canada/6294/2009 (H1N1pdm)
A/Brisbane/10/2007 (H3N2)
A/HK/8/68 (H3N2)
A/Texas/50/2012 (H3N2)
A/Victoria/361/2011 (H3N2)
A/Wisconsin/67/2005 (H3N2)
A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)
A/Cambodia/R0405050/2007(08/216) (H5N1)
A/Netherlands/12/2000(07/336)
A/Hongkong/1073/1999(08/208)
A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019
A/Hong Kong/2671/2019
B/Brisbane/60/2008
B/Malaysia/2506/2004

Kannat
B/Massachusetts/2/2012
B/Phuket/3073/2013
B/Texas/6/2011
B/Wisconsin/1/2010
B/Yamagata/16/1988
B/Washington/02/2019

Häiritsevät yhdisteet

Seuraavat yhdisteet, joita on normaalisti läsnä tai keinoitekoisesti vietynä hengitysteissä, testattiin alla listatuilla pitoisuuksilla. Kaikki yhdisteet sekoitettiin 1/20000 SARS-CoV-2-viruslaimennokseen (1,51 × 10⁶ TCID₅₀/mL), eivätkä ne osoittaneet häiriötä NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Testin kanssa.

Yhdiste	Pitoisuus
Tsanamiviiri	5 mg/mL
Oseltamiviiri	10 mg/mL
Artemeetteri/Lumefantriini	50 µM
Doksisykliinihyklaatti	70 µM
Kiniini	150 µM
Lamivudiini	1 mg/mL
Ribaviriini	1 mg/mL
Daklatasviiri	1 mg/mL
Musiini naudan leuanalussykirauhasista, tyyppi I-5	100 µg/mL
EDTA-antikoaguloitu ihmisen veri	5% (v/v)
Biotiini	100 µg/mL
Neosynephrin® (fenyyliefriini)	10% (v/v)
Afrin® nenäsumute (oksimetatsoliini)	10% (v/v)
Suolaliuos-nenäsumute	10% (v/v)
homeopaattinen Zicam® allergiaa helpottava nenägeeli	5% (v/v)
Natriumkromoglykaatti	20 mg/mL
Olopatadiinihydrokloridi	10 mg/mL
Parasetamoli	199 µM
Asetyyliisaliisyylihapo	3,62 mM
Ibuprofeeni	2,425 mM
Mupirosiini	10 mg/mL
Tobramysiini	5 µg/mL
Erytromysiini	81,6 µM
Siprofloksasiini	30,2 µM

Ristireaktiivisuus

Seuraavilla patogeeneillä spiikatut näytteet testattiin käyttäen NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Testiä:

Patogeeni	Pitoisuus
Influenssa A H1N1 -virus	6×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Influenssa A H3N2 -virus	9×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Influenssa A H5N1 -virus	8×10 ⁴ TCID ₅₀ /mL
Influenssa A H7N9 -virus	9×10 ⁴ TCID ₅₀ /mL
Influenssa B	3×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Adenovirus tyyppi 1	3×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Adenovirus tyyppi 2	2×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Adenovirus tyyppi 3	1×10 ⁶ TCID ₅₀ /mL
Adenovirus tyyppi 5	4×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Adenovirus tyyppi 7	1×10 ⁶ TCID ₅₀ /mL
Adenovirus tyyppi 55	4×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
RS-virus tyyppi A/B	3×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Ihmisen koronavirus 229E	3×10 ⁴ TCID ₅₀ /mL
Ihmisen koronavirus OC43	1×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Ihmisen koronavirus NL63	1×10 ⁴ TCID ₅₀ /mL
Ihmisen koronavirus HKU1	1×10 ³ ng/mL
MERS-koronavirus Florida/USA-2/Saudi Arabia.2014	4×10 ⁴ TCID ₅₀ /mL

Patogeeni	Pitoisuus
Parainfluenssavirus tyyppi 1/2/3/4	1×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Rinovirus tyyppi A16	1×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
<i>Legionella pneumophila</i> Bloomington-2	1×10 ⁵ solua/mL
<i>Legionella pneumophila</i> 82A3105	1×10 ⁵ solua/mL
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> K	1×10 ⁵ solua/mL
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> Erdman	1×10 ⁵ solua/mL
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> HN878	1×10 ⁵ solua/mL
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> CDC1551	1×10 ⁵ solua/mL
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> H37Rv	1×10 ⁵ solua/mL
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 475298 [Maryland (D1) 6B-17]	1×10 ⁵ solua/mL
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 178 [Poland 23F-16]	1×10 ⁵ solua/mL
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 262 [CIP 104340]	1×10 ⁵ solua/mL
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Slovakia 14-10 [29055]	1×10 ⁵ solua/mL
<i>Streptococcus pyogenes</i> T1	1×10 ⁵ solua/mL
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> mutantti 22	1×10 ⁵ solua/mL
Eaton-agensin <i>Mycoplasma pneumoniae</i> FH-kanta	1×10 ⁵ solua/mL
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> M129-B7	1×10 ⁵ solua/mL

Tarkkuus

Toistettavuus

Toistettavuus määritettiin testaamalla 10 replikaattia negatiivisia, matalia positiivista ja korkeita positiivista näytteitä käyttäen NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Testin tuote-erää.

Uusittavuus

Uusittavuus määritettiin testaamalla negatiiviset ja korkeat negatiiviset, sekä matala-, keski- ja korkeapositiiviset näytteiden triplikaatit. Testaus suoritettiin 6 käyttäjän toimesta käyttäen 3:a eri NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus testierää 3:ssa eri sijainnissa 5:nä eri päivänä.

NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Test osoitti hyväksyttävän toistettavuuden ja uusittavuuden. Negatiiviset ja positiiviset arvot tunnistettiin oikein >99% kerroista.

15. Lähteet

1. Cui J, Li F, Shi ZL, Origin and evolution of pathogenic coronaviruses, *Nat Rev Microbiol* 2019; 17:181-192.
2. Su S, Wong G, Shi W, et al, Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses, *Trends Microbiol* 2016;24:490-502.
3. Weiss SR, Leibowitz JL, Coronavirus pathogenesis, *Adv Virus Res* 2011; 81:85-164.
4. Murphy, B.R., and R.G. Webster, 1996, Orthomyxoviruses, pp.1397-1445. In: Fields, Virology, 3rd edition, B.N. Fields, D.M. Knipe, P.M. Howley, et al. (eds.), Lippincott-Raven, Philadelphia.
5. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 4th Edition. U.S. Department of Health and Human Services, CDC, NIH, Washington, DC (1999).
6. CDC website: <http://www.cdc.gov/flu/>
7. Anne Moscona. Neuraminidase Inhibitors for Influenza, 2005. *The New England Journal of Medicine*, 353 (13):1363-1373.

Rev. 2, 2021-01-18 OL

1. Avsedd användning

NADAL® COVID-19 Ag+Influensa A/B plus-test är en lateral flödeskromatografisk immunanlys för kvalitativ detektion av SARS-CoV-2 samt virala nukleoproteinantigener influensavirus typ A och B i mänskligt nasalt, nasofaryngealt eller orofaryngealt provmaterial (se avsnitt 12 "Begränsningar"). Detta test är avsett att användas som hjälpmedel vid diagnos av SARS-CoV-2- samt influensavirus typ A och B-infektion. Observera att koncentrationen av virala nukleoproteinantigener kan variera under sjukdomsförloppet och kan ligga under testets gränsvärde. Eventuell smitta hos testpersoner kan ej uteslutas baserat på negativt testresultat. Testproceduren är inte automatiserad och kräver ingen särskild utbildning eller kvalificering. NADAL® COVID-19 Ag+Influensa A/B plus-testet är endast utformat för professionellt bruk.

2. Introduktion och klinisk betydelse

COVID-19 (Corona Virus Disease) är en infektionssjukdom orsakad av det nyligen upptäckta coronaviruset SARS-CoV-2. De vanligaste symptomen på COVID-19 är feber, torrhosta, trötthet, sputumproduktion, andnöd, halsont och huvudvärk. Hos vissa patienter kan muskelvärk, frossa, illamående, nästäppa och diarré förekomma. Dessa symptom uppträder gradvis och är i de flesta fall milda. En del personer blir smittade men utvecklar inga symptom och känner sig inte dåliga. De flesta människor (cirka 80%) återhämtar sig från sjukdomen utan särskild behandling. Cirka en av sex personer som smittas av COVID-19 blir allvarligt sjuka och utvecklar andningssvårigheter. Äldre personer och de med tidigare kända diagnoser såsom högt blodtryck, hjärtproblem eller diabetes är mer benägna att utveckla en allvarlig sjukdom.

COVID-19 överförs via droppsmitta då den insjuknade personen hostar, nysar eller pratar. Inkubationstiden för COVID-19 har uppskattats vara 1–14 dagar, under den perioden kan personer redan vara smittbärande utan att uppvisa sjukdomssymptom.

Influensa är en mycket smittsam virusinfektion i de övre luftvägarna, vilket kännetecknas av antigenvariation, säsongsvariation och påverkan på den allmänna befolkningen. Av de två huvudtyperna (A och B) av influensavirus, är subtyper av influensa A differentierade genom antigenvariabiliteten hos ytglykoproteiner (hemagglutinin och neuraminidas). Influensavirus A är den mest allmänt förekommande och är förknippad med de allvarligaste epidemierna. Influensa kan orsaka allvarliga komplikationer såsom bronkit eller lunginflammation särskilt hos barn, de äldre eller personer med kroniska luftvägssjukdomar. Dock förekommer det oftast som en mild virusinfektion som överförs genom respiratoriska utsöndringar via nysningar eller hosta. Det finns många andra virusinfektioner som kan efterlikna influensasymptom, vilket gör laboratorietester nödvändiga för att skilja det från andra akuta luftvägsinfektioner.

Med en känslighet och specificitet på nästan 100%, är RT-PCR guldstandarden för laboratoriediagnostik. Som en laboratoriemetod tillåter det dock inte en omedelbar diagnos och kräver kvalificerad personal och dyr laboratorieutrustning. Antivirala influensaläkemedel, som har funnits tillgängligt sedan slutet av 1990-talet är som mest effektivt om de ges snabbt efter de första tecknen på sjukdom uppträtt (inom 48 timmar). Snabbtester för detektion av influensa antigener kan därför

göra det möjligt att genomföra en lyckad antiviral behandling i god tid, vilket förbättrar patientvården och minskar på hälsokostnaderna.

3. Testprincip

NADAL® COVID-19 Ag+Influensa A/B plus-test är en lateral flödeskromatografisk immunanlys för kvalitativ detektion av SARS-CoV-2 samt virala nukleoproteinantigener influensavirus typ A och B i mänskligt nasalt, nasofaryngealt eller orofaryngealt provmaterial.

NADAL® COVID-19 Ag+Influensa A/B plus-test innehåller två interna testremsor (vänster sida av testkassetten: COVID-19 Ag Test; högra sidan av testkassetten: Influensa A/B Test).

Anti-SARS-CoV-2-antikroppar är immobiliserade i membranets testlinjeregion (T). Anti-influensavirus typ A- och B-antikroppar är immobiliserade i testlinjeregionerna "A" respektive "B" i membranet. Ett prov tillsätts till ett extraktionsrör innehållande buffert för att frisätta SARS-CoV-2 såväl som virala nukleoproteinantigener influensavirus typ A och B. Under testning binder extraerade antigener, om de är närvarande i provet, till anti-SARS-CoV-2-antikroppar och/eller anti-influensavirus typ A och/eller B-antikroppar konjugerade till färgade partiklar som är förbelagda på provdynan på testkassetten. Blandningen migrerar längs med membranet kromatografiskt genom kapillärverkan och interagerar med reagensen på membranet. Komplexen fångas sedan upp av anti-SARS-CoV-2-antikroppar såväl som av anti-influensavirus typ A- och B-antikroppar i testlinjeregionerna 'T' respektive 'A' och 'B'. Överflödiga färgade partiklar fångas sedan upp i varje kontrollinjeregion 'C'. Närvaron av en färgad linje i testlinjeregionerna 'T' och/eller 'A' och/eller 'B' indikerar ett positivt resultat. Frånvaron av en färgad linje i testlinjeregionerna 'T' och/eller 'A' och/eller 'B' indikerar ett negativt resultat.

Bildandet av en färgad linje i kontrollinjeregionen (C) fungerar som en procedurkontroll, vilket indikerar att korrekt volym av provet har tillsatts och membranvättning har uppstått.

4. Reagenser och tillhandahållet material

- 20 NADAL® COVID-19 Ag+Influensa A/B plus testkassetter
- Ytterligare tillhandahållet material enligt 93/42/EEC: På grund av eventuella leveransbegränsningar för COVID-19-relaterade medicinska tillbehörprodukter kan tillverkaren av provtagningspinnarna ändras. Därför kommer de medföljande provtagningspinnarna från en av de tillverkare som anges nedan.

a) 20 sterila provtagningspinnar, CE 0197



Jiangsu Changfeng Medical Industry Co., Ltd
Touqiao Town, Guangling District, Yangzhou,
Jiangsu 225109 China (auktoriserad EU-
representant Liins Service & Consulting GmbH,
Obere Seegasse 34/2, 69124 Heidelberg,
Germany)

b) 20 sterila provtagningspinnar, CE 0197



Jiangsu Rongye Technology Co., LTD, Touqiao
Town, Yangzhou City, Jiangsu Province, China
(auktoriserad EU-representant Riomavix S.L., Calle
de Almansa 55, 1D, Madrid 28039 Spain)

c) 20 sterila provtagningspinnar, CE 0197



CITOTEST LABWARE MANUFACTURING CO., LTD
No.48, Xinxiu Road, Haimen, Jiangsu province
(auktoriserad EU-representant WellKang Ltd,
Enterprise Hub, NW Business Complex,
1 Beraghmore Rd., Derry, BT48 8SE, Northern
Ireland)

- 20 extraktionstuber inkl. droplock
- 20 buffertampuller "Buffer" för engångsbruk (300 µL i varje)*.
- 1 reagenshållare
- 1 bipacksedel

*Buffert innehållande följande konserveringsmedel:
ProClin™ 300: <0,03%.

Rengöringsmedel som finns i bufferten lyses och neutraliserar viruset.

Ingen faramärkning krävs enligt CLP förordningen (EG) № 1272/2008. Koncentrationerna ligger under tröskelvärdet.

5. Övrigt nödvändigt material

- Tidtagarur

6. Förvaring och Hållbarhet

Testkitten bör förvaras vid 2-30°C fram till det angivna utgångsdatumet. Testkassetterna är stabila fram till utgångsdatum som finns tryckt på folieförpackningen. Testkassetterna måste förvaras i den förseglade folieförpackningen fram till användning. Frys inte testet. Använd inte testet efter det angivna utgångsdatumet som anges på förpackningen. Försiktighet bör vidtas för att skydda testernas kitkomponenter från kontaminering. Använd inte testet om det finns bevis på mikrobiell kontaminering eller utfällning. Biologiskt kontaminerade doseringsutrustning, behållare eller reagens kan leda till falska resultat.

7. Varningar och Försiktighetsåtgärder

- Endast för professionell *in-vitro*-diagnostiskt bruk.
- Läs igenom testproceduren noggrant innan testet utförs.
- Använd inte testet efter att utgångsdatumet på förpackningen har passerat.
- Använd inte testet om folieförpackningen är skadad.
- Testerna är endast för engångsbruk.
- Tillsätt inte provmaterial i reaktionsområdet (resultatområde).
- För att undvika kontaminering bör inte reaktionsområdet (resultatområdet) vidröras.
- Undvik korskontaminering av prover genom att använda en ny extraktionstub för varje prov som erhållits.
- Ersätt eller blanda inte komponenter från olika testkit.
- Använd inte bufferten om den är missfärgad eller grumlig. Missfärgning eller grumlighet kan vara ett tecken på mikrobiell kontaminering.
- Ät, drick eller rök ej i området där provmaterial och testkit hanteras.
- Använd lämplig personlig skyddsutrustning, såsom ansiktsmask, isoleringskläder, handskar och ögonskydd vid provtagningen, förberedelserna och vid testproceduren.

- Hantera samtliga prov som om de skulle innehålla smittsamma ämnen. Observera fastställda försiktighetsåtgärder mot mikrobiologiska risker genom hela proceduren och standardriktlinjerna för en korrekt avfallshantering av prov.
- Ytterligare provbehandling och patienthantering bör följa lokala riktlinjer och förordningar.
- Testkittet innehåller produkter av animaliskt ursprung. Certifierad kunskap om djurs ursprung och/eller sanitära tillstånd garanterar inte fullständigt frånvaron av överförbara patogena ämnen. Det rekommenderas därför att dessa produkter behandlas som potentiellt infektiösa och hanteras i enlighet med vanliga säkerhetsåtgärder (t.ex., skall inte intas eller inandas).
- Temperatur kan påverka testresultaten negativt.
- Använt testmaterial ska kasseras enligt lokala regleringar.

8. Provtagning och Förberedelser

Nasalt prov:

- Det är viktigt att erhålla så mycket utsöndring som möjligt. För in provtagningspinnen i näsborren.
- Skjut försiktigt in provtagningspinnen tills motstånd uppstått i näsmusslorna (upp till 2,5 cm in i näsborren).
- Roter svabben 5 gånger mot näsväggen för att säkerställa att både slem och celler samlas upp.
- Dra långsamt ut provtagningspinnen medan du fortsätter att rotera den.
- Upprepa denna process i den andra näsborren med samma provtagningspinne för att säkerställa att tillräcklig provvolym samlas från båda nashålorna.

Nasofaryngealt prov:

- För in provtagningspinnen i näsborren parallellt med gommen (inte uppåt) tills motstånd uppstår eller avståndet är lika med det från örat till näsborren hos patienten, vilket indikerar kontakt med nasofarynx.
- Gnid försiktigt och rulla provtagningspinnen. Låt provtagningspinnen vara på plats i flera sekunder för att absorbera utsöndringar.
- Ta långsamt bort pinnen medan du roterar den. Prover kan samlas in från båda näsborrarna med samma provtagningspinne, men det är ej nödvändigt att samla prov från båda sidorna om spetsen är mättad med vätska från den första provtagningen.

Orofaryngealt prov:

- För försiktigt in en steril provtagningspinne i svalget och samla utsöndringar genom att skrapa provpinnen flera gånger mot den rodnande bakre svalgväggen och båda tonsillerna. Undvik att vidröra tungan, tänderna och tandköttet.

Notera:

- Använd endast provtagningspinnar av syntetfiber med plastskaft. Använd inte kalciumalginatpinnar eller provtagningspinnar med träskaft eftersom de kan innehålla ämnen som inaktiverar vissa virus och hämmar vidare testning.
- Svabbprover bör testas omedelbart efter insamling. Använd färska samlade prover för bästa testprestanda. Om testet inte kan utföras omedelbart efter provtagningen, kan pinnen förvaras i högst en timme i ett rent, torrt och förseglat rör.

- Använd inte prover som uppenbarligen är kontaminerade med blod, eftersom det kan påverka flödet av prover och leda till felaktiga testresultat.

9. Testprocedur

Låt test, provmaterial, buffert och/eller kontroller nå rumstemperatur (15-30°C) före testutförandet.

1. Placera ett rent extraktionsrör med patient- eller kontrollidentifikation i det angivna området för reagenshållaren.



2. Ta loss en buffertampull.



3. Öppna ampullen genom att vrida av spetsen.

4. Håll buffertflaskan vertikalt över röret för att säkerställa att hela buffertlösningen rinner in i den nedre delen. Pressa buffertampullen och tillsätt hela buffertlösningen till extraktionsröret utan att vidröra kanten på röret.



5. För ned provtagningspinnen med provet i tuben. Virvla provtagningspinnen och pressa den minst 5 gånger genom att komprimera extraktionsrörets vägg mot provtagningspinnen för att extrahera antigenerna från provtagningspinnen.



6. Ta bort provtagningspinnen och tryck den ordentligt mot rørets vägg för att släppa så mycket vätska som möjligt. Kassera provtagningspinnen i enlighet med riktlinjerna för hantering av smittämnen.



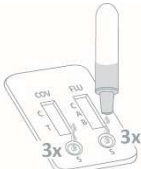
Obs: Om dropplocket är fäst kan det extraherade provet förvaras i extraktionsrøret i högst 1 timme tills testkassetten tas ur dess folieförpackning.

7. Ta bort testkassetten från folieförpackningen och använd den så fort som möjligt. De bästa resultaten kommer att erhållas om testet utförs omedelbart efter öppnandet av foliefåsen. Märk testkassetten med patient- eller kontrollidentifikation.



8. Placera testkassetten på en ren och jämn yta.

9. Fäst ett dropplock på extraktionsrøret, invertera röret och överför 3 droppar (cirka 60 µL) av den extraherade lösningen till varje provbrunn (S) på testkassetten.



10. Starta tidtagaruret.



11. Vänta på att de färgade linje(rna) framträder. Läs testresultatet efter

15 min

exakt 15 minuter. Tolka inte resultatet efter mer än 20 minuter.

10. Tolkning av resultat

Positivt för COVID-19 Ag:

En färgad linje framträder i kontrollinjerregionen 'C' och en annan färgad linje framträder i testlinjerregionen 'T'.



Positivt för influensavirus typ A:

En färgad linje framträder i kontrollinjerregionen 'C' och en annan färgad linje framträder i testlinjerregionen 'A'.



Positivt för influensavirus typ B:

En färgad linje framträder i kontrollinjerregionen 'C' och en annan färgad linje framträder i testlinjerregionen 'B'.

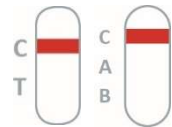


Obs: En kombination av positiva resultat för flera parametrar är möjligt.

Obs: Färgintensiteten i testlinjerregionen 'T', 'A' eller 'B' kan variera beroende på koncentrationen av SARS-CoV-2 samt virala nukleoproteinantigenerna influensavirus typ A och B i provet. Varje färgnyans i testlinjerregionen 'T', 'A' or 'B' bör betraktas som ett positivt resultat. Observera att detta endast är ett kvalitativt test och testet kan inte bestämma analytkoncentrationen i provet.

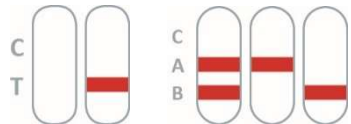
Negativt:

En färgad linje framträder i kontrollinjerregionen 'C'. Ingen färgad linje framträder i testlinjerregionerna 'T', 'A' and 'B'.



Ogiltigt

Kontrollinjen (C) framträder inte. Resultat från test som inte genererar en kontrollinje vid den angivna avläsningstiden måste kasseras. Vänligen läs igenom proceduren och upprepa testet med en ny testkasset. Om problemet kvarstår, sluta omedelbart att använda testkittet och kontakta din lokala distributör.



Otillräcklig provvolym, felaktig procedurteknik eller utgångna test är de vanligaste orsakerna till fel på kontrollinjen.

11. Kvalitetskontroll

En intern procedurkontroll ingår i testkassetten:

Framträdandet av en färgad linje i kontrollinjerregionen 'C' anses vara en intern procedurkontroll. Den bekräftar tillräcklig provvolym, adekvat fuktning av membranet och korrekt testutförande.

God laboratoriepraxis (GLP) rekommenderar att använda externa kontrollmaterial för att säkerställa att testkitet fungerar korrekt.

12. Begränsningar

- NADAL® COVID-19 Ag+Influensa A/B plus-testet är endast för professionellt *in-vitro* diagnostiskt bruk. Testet ska endast användas för kvalitativ detektion av SARS-CoV-2 samt virala nukleoproteinantigener influensavirus typ A och B i mänskligt nasalt, nasofaryngealt eller orofaryngealt provmaterial. Varken det kvantitativa värdet eller hastigheten för ökning/minskning i koncentrationen av SARS-CoV-2- såväl som virala nukleoproteinantigener influensavirus typ A och B kan bestämmas med detta kvalitativa test.
- NADAL® COVID-19 Ag+Influensa A/B plus - testet detekterar endast närvaron av SARS-CoV-2 samt virala nukleoproteinantigener influensavirus typ A och B i provmaterial och bör inte användas som det enda kriteriet för en COVID-19- och influensa A eller B-diagnos.
- Både livskraftiga och icke-livskraftiga SARS-CoV-2-virus såväl som influensavirus typ A och B kan detekteras med NADAL® COVID-19 Ag+Influensa A/B plus Test.
- Avsnitten "Provtagning och Förberedelser" samt "Test-procedur" måste följas noggrant under testningen. Underlåtenhet att följa dem kan leda till felaktiga testresultat eftersom antigenkoncentrationen i svabben är mycket beroende av rätt testprocedur.
- Som vid alla diagnostiska test ska samtliga resultat tolkas i kombination med annan klinisk information som finns tillgänglig för läkaren.
- Under en SARS-CoV-2- eller influensa A eller B-infektion kan koncentrationen av virala nukleoproteinantigener ligga under detektionsgränsen för testet.
- Om testresultatet är negativt och kliniska symptom kvarstår, rekommenderas ytterligare tester med andra kliniska metoder. Ett negativt resultat utesluter inte vid något tillfälle möjligheten till en SARS-CoV-2- eller influensa A eller B-infektion och bör bekräftas via molekylär analys.
- Ytterligare testning krävs vid differentiering av specifik subtyp eller stam av influensavirus A och B, i samråd med lokala och statliga hälsovårdsavdelningar.
- Monoklonala antikroppar kan misslyckas med att detektera eller detektera med mindre känslighet influensa A-virusantigener som har genomgått mindre aminosyreförändringar i målepitopregionen.
- Individer som fått nasalt vaccin för influensa A kan ha positiva testresultat i upp till tre dagar efter vaccination.
- Positiva resultat utesluter inte samtidiga infektioner med andra patogener.
- Barn tenderar att sprida influensavirus i högre grad och under längre perioder än vuxna. Därför har testprover från vuxna ofta en lägre känslighet än testprover från barn.
- Positiva och negativa prediktiva värden är mycket beroende av prevalensen. Den lokala prevalensen bör beaktas vid tolkning av diagnostiska testresultat.

13. Förväntade värden

SARS-CoV-2-viruspartiklar finns normalt närvarande i andningsorgan hos COVID-19-patienter. Ett positivt testresultat kan indikera en akut infektion. Viruskoncentrationer i nasala, nasofaryngeala eller orofaryngeala svabbprover kan variera

under sjukdomsförloppet och kan ligga under detektionsgränsen för snabbtester, även om patienter fortfarande uppvisar symtom. Viruset kan fortsätta vara detekterbart under långa tidsperioder, även hos konvalescentpatienter. Eventuell infektion hos testpersoner kan inte uteslutas baserat på negativt testresultat.

I genomsnitt smittas 3 till 10% av ovaccinerade vuxna med influensa varje år (antalet infektioner varierar betydligt beroende på de för närvarande vanligaste stammarna). Ett positivt snabbtestresultat kan indikera närvaron av influensavirus typ A och/eller B virala nukleoproteinantigener i provmaterialet, vilket tyder på en akut infektion av influensa A och/eller B. Eftersom patienter även kan er hålla andra allvarliga andningssjukdomar (s.k. co-infektioner) rekommenderas ytterligare testning för andra virus och bakteriella ämnen.

14. Prestandaegenskaper

Klinisk prestanda

Diagnostisk sensitivitet och specificitet

NADAL® COVID-19 Ag+Influensa A/B plus-testet utvärderades med kliniska nasala svabbprover vars status bekräftades med RT-PCR.

Resultaten presenteras i följande tabell:

RT-PCR		Antal prover	NADAL® COVID-19 Ag+Influensa A/B plus Test		
			Influensa A	Influensa B	SARS-CoV-2
Influensa A	Positiv	42	38+/4-	0+/42-	0+/42-
Influensa B	Positiv	18	0+/18-	16+/2-	0+/18-
SARS-CoV-2	Positiv	102	0+/102-	0+/102-	99+/3-
SARS-CoV-2 +Influensa A/B	Negativ	571	4+/567-	4+/567-	2+/569-

NADAL® COVID-19 Ag+Influensa A/B plus-testet visade ingen korsreaktivitet mellan parametrarna med de kliniska proverna.

NADAL® COVID-19 Ag+Influensa A/B plus Test (COVID-19 Ag)	RT-PCR			
	Positiv	Negativ	Totalt	
	Positiv	99	2	101
	Negativ	3	629	632
	Totalt	102	631	733

Diagnostisk sensitivitet: 97,06% (91,71% - 98,99%)*

Diagnostisk specificitet: 99,68% (98,85% - 99,91%)*

Översiktlig överenskommelse: 99,32% (98,41% - 99,71%)*

*95% konfidensintervall

NADAL® COVID-19 Ag+Influensa A/B plus Test (Influensa A)	RT-PCR			
	Positiv	Negativ	Totalt	
	Positiv	38	4	42
	Negativ	4	687	691
	Totalt	42	691	733

Diagnostisk sensitivitet: 90,48% (77,93% - 96,23%)*

Diagnostisk specificitet: 99,42% (98,52% - 99,77%)*

Översiktlig överenskommelse: 98,91% (97,86% - 99,45%)*
* 95% konfidensintervall

NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Test (Influenza B)	RT-PCR			
	Positiv	Negativ	Totalt	
	Positiv	16	4	20
	Negativ	2	711	713
Totalt	18	715	733	

Diagnostisk sensitivitet: 88,89% (67,20% - 96,90%)*

Diagnostisk specificitet: 99,44% (98,57% - 99,78%)*

Översiktlig överenskommelse: 99,18% (98,23% - 99,45%)*

* 95% konfidensintervall

Analytisk prestanda

Analytisk sensitivitetsstudie (detektionsgräns)

95% detektionsgränsen för NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus test för SARS-CoV-2 är 75,5 TCID₅₀/mL och fastställdes genom utspädning av inaktiverat SARS-CoV-2-virus.

Koncentrationer fastställdes som 95% detektionsgräns för varje testad influensa A/B-stam listas nedan:

Influenza A: Brisbane/59/2007 (H1N1), 1,32 × 10³ TCID₅₀/mL

Influenza A: Hong Kong/4801/2014 (H3N2), 5,68 × 10² TCID₅₀/mL

Influenza B: Brisbane/60/2008, 1,54 × 10³ TCID₅₀/mL

Influenza B: Phuket/3073/2013, 2,18 × 10³ TCID₅₀/mL

Mätområde

Ingen prozoeffekt observerades vid test av inaktiverade SARS-CoV-2-virus (upp till 1,51 × 10⁶ TCID₅₀/mL) samt följande inaktiverade influensastammar:

H1N1 (2,64 × 10⁶ TCID₅₀/mL), H3N2 (1,136 × 10⁶ TCID₅₀/mL), B/Brisbane/60/2008 (3,08 × 10⁶ TCID₅₀/mL), B/Phuket/3073/2013 (1,136 × 10⁶ TCID₅₀/mL).

Analytisk reaktivitet

De humana, fågel- och andra influensa A- och B-virusstammar med animalsikt ursprung som listas nedan har testats och visade en positiv reaktion med NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Test.

Stammar
SARS-CoV-2
A/Brisbane/59/2007 (H1N1)
A/New Caledonia/20/1999 (H1N1)
A/PR/8/34 (H1N1)
A/Solomon Islands/03/2006 (H1N1)
A/California/07/2009 (H1N1pdm)
A/Canada/6294/2009 (H1N1pdm)
A/Brisbane/10/2007 (H3N2)
A/HK/8/68 (H3N2)
A/Texas/50/2012 (H3N2)
A/Victoria/361/2011 (H3N2)
A/Wisconsin/67/2005 (H3N2)
A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)
A/Cambodia/R0405050/2007(08/216) (H5N1)
A/Netherlands/12/2000(07/336)
A/Hongkong/1073/1999(08/208)
A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019
A/Hong Kong/2671/2019
B/Brisbane/60/2008
B/Malaysia/2506/2004
B/Massachusetts/2/2012
B/Phuket/3073/2013

Stammar
B/Texas/6/2011
B/Wisconsin/1/2010
B/Yamagata/16/1988
B/Washington/02/2019

Interfererande ämnen

Följande ämnen, normalt förekommande i andningsprover eller artificiellt införda i luftvägarna, utvärderades vid de koncentrationer som anges nedan. Alla substanser blandades med en 1/20000 SARS-CoV-2-virusutspädning (1,51 × 10⁶ TCID₅₀/mL) och visade ingen störning med NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus-testet.

Substans	Koncentration
Zanamivir	5 mg/mL
Osetamivir	10 mg/mL
Artemeter/Lumefantrin	50 µM
Doxycyklin hyklat	70 µM
Kinin	150 µM
Lamivudin	1 mg/mL
Ribavirin	1 mg/mL
Daclatasvir	1 mg/mL
Slem från bovina submaxillära körtlar, typ I-S	100 µg/mL
EDTA-antikoagulerat humant blod	5% (v/v)
Biotin	100 µg/mL
Neosynephrin® (Fenylefrin)	10% (v/v)
Afrin® Nässpray (oximetazolin)	10% (v/v)
Saltlösning nässpray	10% (v/v)
homeopatisk Zicam® Allergilindrande Nasal Gel	5% (v/v)
Natriumkromoglikat	20 mg/mL
Olopatadinhydroklorid	10 mg/mL
Paracetamol	199 µM
Acetylsalicylsyra	3,62 mM
Ibuprofen	2,425 mM
Mupirocin	10 mg/mL
Tobramycin	5 µg/mL
Erytromycin	81,6 µM
Ciprofloxacin	30,2 µM

Korsreaktivitet

Prover som tagits med följande patogener testades med NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus Test:

Patogen	Koncentration
Influenza A H1N1 virus	6×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Influenza A H3N2 virus	9×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Influenza A H5N1 virus	8×10 ⁴ TCID ₅₀ /mL
Influenza A H7N9 virus	9×10 ⁴ TCID ₅₀ /mL
Influenza B	3×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Adenovirus typ 1	3×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Adenovirus typ 2	2×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Adenovirus typ 3	1×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Adenovirus typ 5	4×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Adenovirus typ 7	1×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Adenovirus typ 55	4×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Respiratoriskt synktyalt virus typ A/B	3×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Humant coronavirus 229E	3×10 ⁴ TCID ₅₀ /mL
Humant coronavirus OC43	1×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Humant coronavirus NL63	1×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Humant coronavirus HKU1	1×10 ³ ng/mL
MERS-Coronavirus Florida/USA-2/Saudi Arabia.2014	4×10 ⁴ TCID ₅₀ /mL
Parainfluenza virus typ 1/2/3/4	1×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Rhinovirus typ A16	1×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL
Legionella pneumophila Bloomington-2	1×10 ⁵ celler/mL

Patogen	Koncentration
<i>Legionella pneumophila</i> 82A3105	1×10 ⁵ celler/mL
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> K	1×10 ⁵ celler/mL
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> Erdman	1×10 ⁵ celler/mL
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> HN878	1×10 ⁵ celler/mL
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> CDC1551	1×10 ⁵ celler/mL
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> H37Rv	1×10 ⁵ celler/mL
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 475298 [Maryland (D1) 6B-17]	1×10 ⁵ celler/mL
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 178 [Poland 23F-16]	1×10 ⁵ celler/mL
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 262 [CIP 104340]	1×10 ⁵ celler/mL
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Slovakia 14-10 [29055]	1×10 ⁵ celler/mL
<i>Streptococcus pyogenes</i> T1	1×10 ⁵ celler/mL
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> mutant 22	1×10 ⁵ celler/mL
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> FH strain of Eaton Agent	1×10 ⁵ celler/mL
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> M129-B7	1×10 ⁵ celler/mL

Noggrannhet

Repeterbarhet

Repeterbarheten fastställdes genom att testa 10 replikat av negativa, låg positiva och medelpositiva prover med användning av NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus testparti.

Reproducerbarhet


Reproducerbarheten fastställdes genom att testa triplikat av negativa och hög negativa såväl som låg, medel och hög positiva prover. Testning utfördes av 6 aktörer med 3 oberoende NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus testpartier på 3 olika platser under 5 separata dagar.











NADAL® COVID-19 Ag+Influenza A/B plus-testet visade god repeterbarhet och reproducerbarhet. De negativa och positiva värdena identifierades korrekt >99% av tiden.

15. Referenser

1. Cui J, Li F, Shi ZL, Origin and evolution of pathogenic coronaviruses, *Nat Rev Microbiol* 2019; 17:181-192.
2. Su S, Wong G, Shi W, et al, Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses, *Trends Microbiol* 2016;24:490-502.
3. Weiss SR, Leibowitz JL, Coronavirus pathogenesis, *Adv Virus Res* 2011; 81:85-164.
4. Murphy, B.R., and R.G. Webster, 1996, Orthomyxoviruses, pp.1397-1445. In: Fields, Virology, 3rd edition, B.N. Fields, D.M. Knipe, P.M. Howley, et al. (eds.), Lippincott-Raven, Philadelphia.
5. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 4th Edition. U.S. Department of Health and Human Services, CDC, NIH, Washington, DC (1999).
6. CDC website: <http://www.cdc.gov/flu/>
7. Anne Moscona. Neuraminidase Inhibitors for Influenza, 2005. *The New England Journal of Medicine*, 353 (13):1363-1373.

Rev. 2, 2021-01-18 KS

Symbol	Deutsch	English	Français	Español	Italiano	Polski
	CE Konformitätszeichen	CE marking of conformity	Conforme aux normes européennes	Conformidad europea	Conformità europea	Znak zgodności CE
	Gebrauchsanweisung beachten	Consult instructions for use	Consulter la notice d'utilisation	Consúltense las instrucciones de uso	Consultare le istruzioni per l'uso	Przestrzegać instrukcji obsługi
	<i>in-vitro</i> -Diagnostika	<i>in-vitro</i> diagnostic medical device	Dispositif médical de diagnostic <i>in-vitro</i>	Producto sanitario para diagnóstico <i>in-vitro</i>	Dispositivo medico-diagnostico <i>in-vitro</i>	Tylko do diagnostyki <i>in-vitro</i>
	Temperaturbegrenzung	Temperature limitation	Limites de température	Límite de temperatura	Limiti di temperatura	Temperatura przechowywania
	Chargenbezeichnung	Batch code	Numéro de lot	Código de lote	Codice lotto	Numer serii
	Nicht zur Wiederverwendung	Do not reuse	Ne pas réutiliser	No reutilizar	Non riutilizzare	Tylko do jednorazowego użytku
	Verwendbar bis	Use by	Utiliser jusqu'au	Fecha de caducidad	Utilizzare entro	Data ważności
	Bestellnummer	Catalogue Number	Référence du catalogue	Número de catálogo	Riferimento di Catalogo	Numer katalogowy
	Hersteller	Manufacturer	Fabricant	Fabricante	Fabbricante	Producent
	Ausreichend für <n> Ansätze	Sufficient for <n> tests	Suffisant pour "n" tests	Suficiente para <n> utilizaciones	Sufficiente per "n" saggi	Wystarczający na <n> Powtórzeń

Symbol	Português	Český	Suomi	Svenskt	Nederlands	Dansk	Norsk
	Conformidade com as normas europeias	CE certifikát	CE-merkitty	CE-märkning	CE-markering	CE-mærkning	CE standardisert
	Consultar as instruções de utilização	Viz návod k použití	Katso käyttöohjetta	Läs bruksanvisningen	Raadpleeg de gebruiksaanwijzing	Se brugsanvisningen	Les bruksanvisning nøye
	Dispositivo médico para diagnóstico <i>in-vitro</i>	Diagnostický zdravotnický prostředek <i>in-vitro</i>	<i>in-vitro</i> -diagnostiikkaan tarkoitettu lääkinnällinen laite	Medicinteknisk produkt avsedd för <i>in-vitro</i> -diagnostik	Medisch hulpmiddel voor <i>in-vitro</i> -diagnostiek	Medicinsk udstyr til <i>in-vitro</i> -diagnostik	<i>in-vitro</i> diagnostic medisinsk enhet
	Limites de temperatura	Teplotní omezení	Lämpötilarajat	Temperaturbegränsning	Temperatuurlimiet	Temperaturbegrænsning	Temperaturbegrensning
	Código do lote	Kód šarže	Eräkoodi	Satsnummer	Code van de partij	Batchkode	Merking
	Não reutilizar	Pro jednorázové použití	Kertakäyttöinen	Får inte återanvändas	Niet opnieuw gebruiken	Må ikke genbruges	Må ikke brukes om igjen
	Prazo de validade	Spotřebuje do	Käytettävä viimeistään	Används före	Houdbaar tot	Udløbsdato	Tidtaking
	Número de catálogo	Katalogov číslo	Luettelunumero	Listnummer	Catalogus nummer	Best il lingsnummer	Katalog nummer
	Fabricante	Výrobce	Valmistaja	Tillverkare	Fabrikant	Fabrikant	Produsent
	Suficiente para <n> test	Dostačuje pro <n> testů	Lukumäärä <n> test	Räcker till <n> test	Voldoende voor <n> test	Tilstrækkeligt til <n> test	Tilstrækkelig for <n> tester

Our Teams

Germany:

Regensburg

Tel: +49 941 290 10-0
Fax: +49 941 290 10-50

Moers

Tel: +49 2841 99820-0
Fax: +49 2841 99820-1

Austria:

Tel: +49 941 290 10-29
Free Tel: 0800 291 565
Fax: +49 290 10-50
Free Fax: 0800 298 197

UK & Ireland:

Tel: +49 941 290 10-18
Free Tel –UK: 0808 234 1237
Free Tel – IRE: 1800 555 080
Fax: +49 290 10-50

France:

France Tel: 0800 915 240
France Fax: 0800 909 493

Switzerland

Swiss Tel: 0800 564 720
Swiss Fax: 0800 837 476

Belgium

Belgium Tel: 0800 718 82
Belgium Fax: 0800 747 07

Luxembourg

Lux, Tel: 800 211 16
Lux, Fax: 800 261 79

Spain:

Tel: +49 941 290 10-759
Free Tel: 900 938 315
Fax: +49 941 290 10-50
Free Fax: 900 984 992

Italy:

Tel: +49 941 290 10-34
Fax: +49 941 290 10-50

Poland:

Tel: +49 941 290 10-44
Free Tel: 00 800 491 15 95
Fax: +49 941 290 10-50
Free Fax: 00 800 491 15 94

Portugal:

Tel: +49 941 290 10-735
Tel, Verde: 800 849 230
Fax: +49 941 290 10-50
Fax Verde: 800 849 229

Netherlands:

Tel: +31 30 75 600
Free Tel: 0800 0222 890
Fax: +31 70 30 30 775
Free Fax: 0800 024 9519

Nordic countries:

Denmark

Tel: +31 703075 605
Free Tel: 808 887 53

Finland

Tel: +31 703075 606
Free Tel: 0800 918 263
Free Fax: 0800 918 262

Norway

Tel: +31 703075 605
Free Tel: 800 16 731

Sweden

Tel: +31 703075 605
Free Tel: 020 79 09 06

Laboratory Diagnostics Team:

Tel: +49 941 290 10-40
Fax: +49 941 290 10-50

